

EP



PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 11133	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/01939	国際出願日 (日.月.年) 08.06.99	優先日 (日.月.年) 10.04.98
出願人(氏名又は名称) 協和醗酵工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 2 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☐ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☒ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61J 3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61J 3/10, B30B 11/00 11/08, A61K 9/00-9/72 47/00-47/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-1999年

日本国登録実用新案公報 1994-1999年

日本国実用新案登録公報 1996-1999年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, 7-124231, A (協和醗酵工業株式会社) 16. 5月. 1995 (16. 05. 95) 全文, 全図 & EP, 650826, A1 & US, 5700492, A	1-8, 10, 11 14-18, 20, 24 9, 12, 13 21-23
X Y	JP, 6-190267, A (扶桑薬品工業株式会社) 12. 7月. 1994 (12. 07. 94) 段落0020, 0022 (ファミリーなし)	15-20, 23, 24 9, 12-14 21, 22
X Y	JP, 62-187598, A (ユニバーシティ オブ バス) 15. 8月. 1987 (15. 08. 87) 全文, 全図 & GB, 2183538, A & EP, 225803, A & US, 4832880, A	15-18, 20, 24 1 4
Y	JP, 8-277218, A (協和醗酵工業株式会社) 22. 10月. 1996 (22. 10. 96) 請求項 1, 3, 図 1, 2 (ファミリーなし)	12-14, 21-24

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 07. 99

国際調査報告の発送日

21.07.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

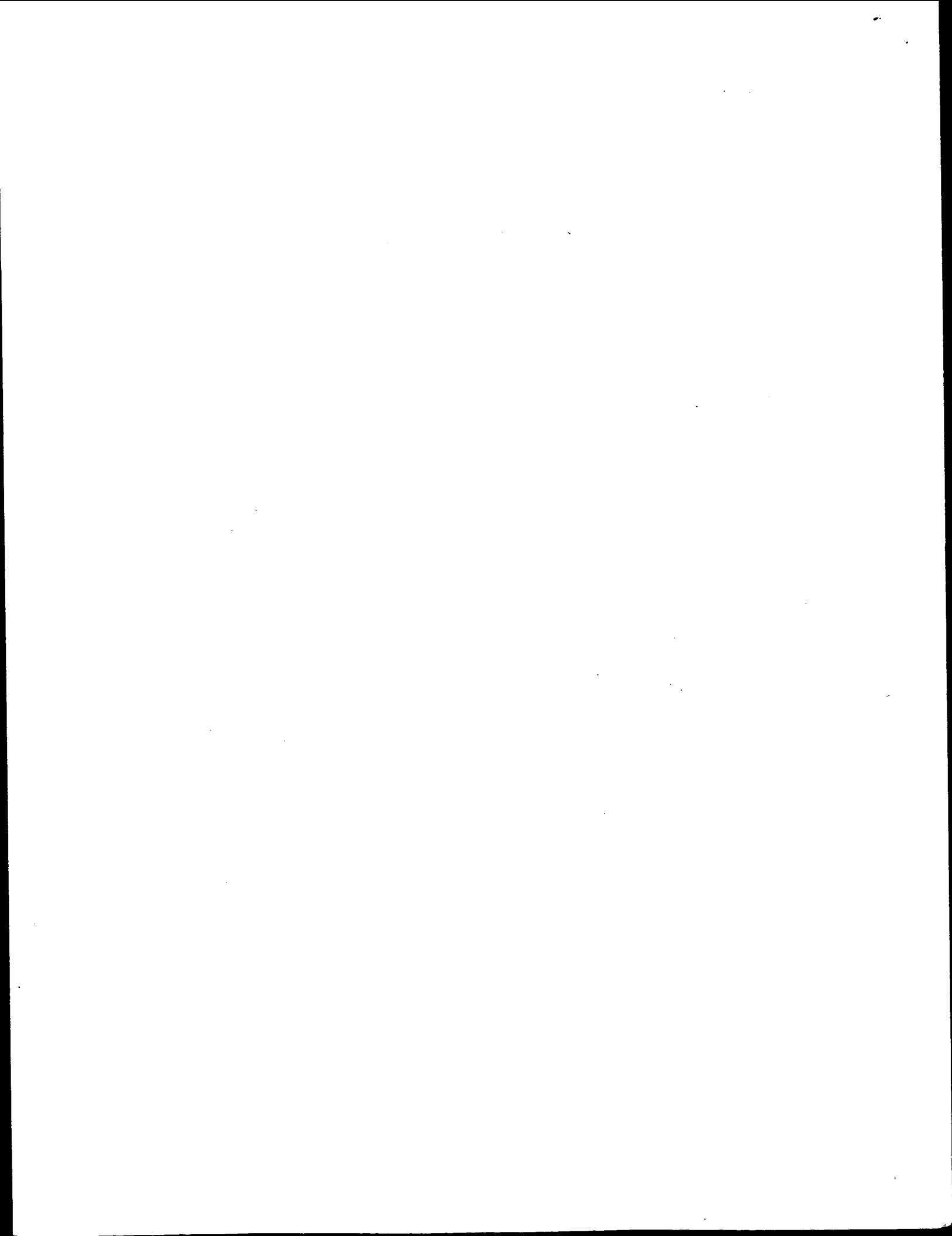
特許庁審査官 (権限のある職員)

大橋 賢一

3E

8825

電話番号 03-3581-1101 内線 3345



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61J3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61J3/10, B30B11/00, 11/08, A61K9/00-9/72, 47/00-47/48Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1999
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1999 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-1999

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 7-124231, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 16 May, 1995 (16. 05. 95), Full text ; all drawings & EP, 650826, A1 & US, 5700492, A	1-8, 10, 11 14-18, 20, 24 9, 12, 13 21-23
X Y	JP, 6-190267, A (Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd.), 12 July, 1994 (12. 07. 94), Par. Nos. [0020], [0022] (Family: none)	15-20, 23, 24 9, 12-14 21, 22
X Y	JP, 62-187598, A (University of Bath), 15 August, 1987 (15. 08. 87), Full text ; all drawings & GB, 2183538, A & EP, 225803, A & US, 4832880, A	15-18, 20, 24 14
Y	JP, 8-277218, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 22 October, 1996 (22. 10. 96), Claims 1, 3 ; Figs. 1, 2 (Family: none)	12-14, 21-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
8 July, 1999 (08. 07. 99)Date of mailing of the international search report
21 July, 1999 (21. 07. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61J 3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61J 3/10, B30B 11/00 11/08, A61K 9/00-9/72 47/00-47/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-1999年

日本国登録実用新案公報 1994-1999年

日本国実用新案登録公報 1996-1999年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, 7-124231, A (協和醗酵工業株式会社) 16. 5月. 1995 (16. 05. 95) 全文, 全図 & EP, 650826, A1 & US, 5700492, A	1-8, 10, 11 14-18, 20, 24 9, 12, 13 21-23
X Y	JP, 6-190267, A (扶桑薬品工業株式会社) 12. 7月. 1994 (12. 07. 94) 段落0020, 0022 (ファミリーなし)	15-20, 23, 24 9, 12-14 21, 22
X Y	JP, 62-187598, A (ユニバーシティ オブ バス) 15. 8月. 1987 (15. 08. 87) 全文, 全図 & GB, 2183538, A & EP, 225803, A & US, 4832880, A	15-18, 20, 24 1 4
Y	JP, 8-277218, A (協和醗酵工業株式会社) 22. 10月. 1996 (22. 10. 96) 請求項 1, 3, 図 1, 2 (ファミリーなし)	12-14, 21-24

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 07. 99

国際調査報告の発送日

21.07.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

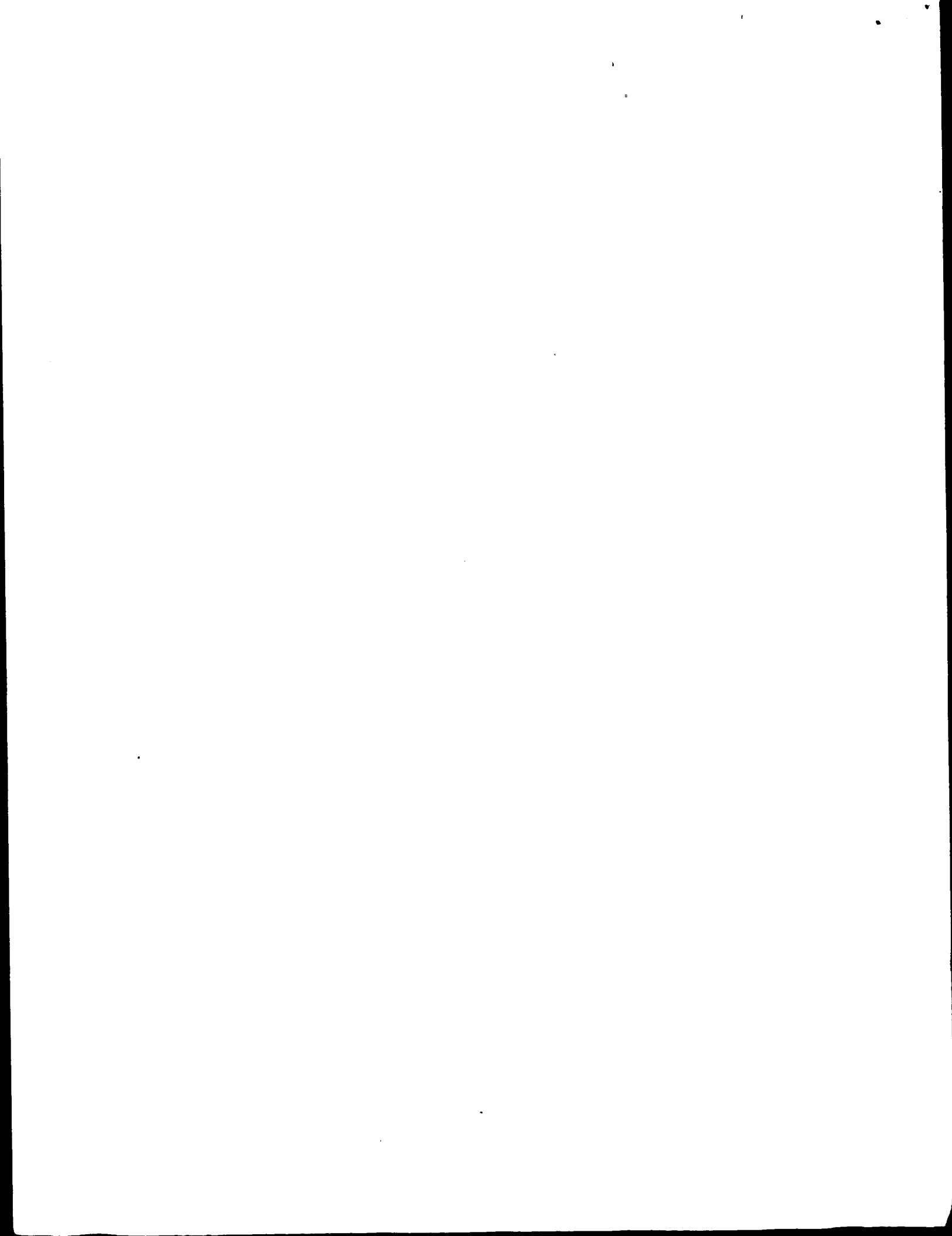
大橋 賢一

3E

8825

電話番号 03-3581-1101 内線 3345





13 T
Translation

PATENT COOPERATION TREATY 09 / 647777

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 11133	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/01939	International filing date (day/month/year) 09 April 1999 (09.04.99)	Priority date (day/month/year) 10 April 1998 (10.04.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61J 3/10		
Applicant KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 09 April 1999 (09.04.99)	Date of completion of this report 23 February 2000 (23.02.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/01939

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/01939

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	9,12,13,21,22	YES
	Claims	1-8,10,11,14-20,23,24	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-24	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-24	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1 [JP, 7-124231, A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 16 May 1995 (16.05.95), entire text, all drawings &EP, 650826, A1 &US, 5700492, A] cited in the ISR discloses an external lubrication-type tablet stamping machine that utilizes an air pulsation wave and manufactures tablets from granular chemical products using magnesium stearate as a lubricant. Next, document 2 [JP, 6-190267, A (FUSO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), 12 July 1994 (12.07.94), paragraphs 0020, 0022 (Family: none)] cited in the ISR discloses manufacturing tablets consisting of microcapsules with a low pressure tablet stamping machine and applying a magnesium stearate coating when desired when doing so. In addition, document 3 [JP, 62-187598, A (UNIVERSITY OF BATH), 15 August 1987 (15.08.87), entire text, all drawings &GB, 2183538, A &EP, 225803, A &US, 4832880, A] cited in the ISR discloses using magnesium stearate as the lubricant in an external lubrication-type tablet stamping machine and manufacturing tablets from granular chemical products.

Therefore the inventions of claims 1-8, 10, 11, 14-20, 23, and 24 do not appear to have novelty on account of the inventions disclosed in the aforesaid documents.

Also, the invention disclosed in claim 9 is merely the tablet stamping disclosed in the aforesaid document 2 using the tablet stamping machine of the aforesaid document 1, and does not appear to involve an inventive step.

Furthermore, regarding claims 12, 13, 21, and 22, document 4 [JP, 8-277218, A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 22 October 1996 (22.10.96), claims 1, 3; Figs. 1, 2 (Family: none)] cited in the ISR discloses providing a projecting part in the pestle and adding splitting grooves in the tablet after tablet stamping, so modifying the shape of the pestle or mortar and modifying the shape of the tablet is a commonly used means.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 21 October 1999 (21.10.99)	
International application No.: PCT/JP99/01939	Applicant's or agent's file reference: 11133
International filing date: 09 April 1999 (09.04.99)	Priority date: 10 April 1998 (10.04.98)
Applicant: MORIMOTO, Hiroyuki et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
09 April 1999 (09.04.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: J. Zahra
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

09/647777



特 許 協 力 条 約

発信人 日本国特許庁 (国際予備審査機関)

出願人代理人

中井 宏行

殿

PCT

あて名

〒 665-0845

兵庫県宝塚市栄町2丁目2番1号 ソリオ3
2階 協明国際特許事務所

国際予備審査報告の送付の通知書

(法施行規則第57条)

[PCT規則71.1]

発送日

(日.月.年)

07.03.00

出願人又は代理人

の書類記号

11133

重要な通知

国際出願番号

PCT/J P 99/01939

国際出願日

(日.月.年) 09.04.99

優先日

(日.月.年) 10.04.98

出願人 (氏名又は名称)

協和醗酵工業株式会社

1. 国際予備審査機関は、この国際出願に関して国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。

2. 国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。

3. 選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備審査報告 (付属書類を除く) の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。

4. 注 意

出願人は、各選択官庁に対し優先日から30月以内に (官庁によってはもっと遅く) 所定の手続 (翻訳文の提出及び国内手数料の支払い) をしなければならない (PCT39条(1)) (様式PCT/IB/301とともに国際事務局から送付された注を参照)。

国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、国際予備審査報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。

この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。

選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第II巻を参照すること。

名称及びあて名

日本国特許庁 (IPEA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員

特 許 庁 長 官

3 E

8825

電話番号 03-3581-1101 内線 3345

様式PCT/IPEA/416 (1992年7月)

(添付用紙の注意書きを参照)

注 意

1. 文献の写しの請求について

国際予備審査報告に記載された文献であって国際調査報告に記載されていない文献の複写

特許庁にこれらの引用文献の写しを請求することができますが、日本特許情報機構でもこれらの引用文献の複写物を販売しています。日本特許情報機構に引用文献の複写物を請求する場合は下記の点に注意してください。

〔申込方法〕

(1) 特許（実用新案・意匠）公報については、下記の点を明記してください。

○特許・実用新案及び意匠の種類

○出願公告又は出願公開の年次及び番号（又は特許番号、登録番号）

○必要部数

(2) 公報以外の文献の場合は、下記の点に注意してください。

○国際予備審査報告の写しを添付してください（返却します）。

〔申込み及び照会先〕

〒100 東京都千代田区霞が関3-4-2 商工会館・弁理士会館ビル
財団法人 日本特許情報機構 サービス課
TEL 03-3503-3900

注) 特許庁に対して文献の写しの請求をすることができる期間は、国際出願日から7年です。

2. 各選択官庁に対し、国際出願の写し（既に国際事務局から送達されている場合は除く）及びその所定の翻訳文を提出し、国内手数料を支払うことが必要となります。その期限については各国ごとに異なりますので注意してください。（条約第22条、第39条及び第64条(2)(a)(i)参照）

特 許 協 力 条 約


P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 11133	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/01939	国際出願日 (日.月.年) 09.04.99	優先日 (日.月.年) 10.04.98
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61J 3/10		
出願人 (氏名又は名称) 協和醗酵工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 09.04.99	国際予備審査報告を作成した日 23.02.00	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大橋 賢一 	3 E 8 8 2 5 電話番号 03-3581-1101 内線 3345

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	9, 12, 13, 21, 22	有
請求の範囲	1-8, 10, 11, 14-20, 23, 24	無

進歩性(IS)

請求の範囲		有
請求の範囲	1-24	無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲	1-24	有
請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

国際調査引用文献1(JP, 7-124231, A(協和醗酵工業株式会社) 16.5月.1995(16.05.95)全文, 全図&EP, 650826, A1&US, 5700492, A)には、空気脈動波を利用した外部滑沢式打錠機にて、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを用い、顆粒状の薬品から錠剤を製造することが記載されている。次に、同引用文献2(JP, 6-190267, A(扶桑薬品工業株式会社) 12.7月.1994(12.07.94)段落0020, 0022(ファミリーなし))には、マイクロカプセルからなる錠剤を低圧の打錠機にて製造することや、その際所望により、ステアリン酸マグネシウムのコーティングを施すことが記載されている。さらに、同引用文献3(JP, 62-187598, A(エバーティ オブ バス) 15.8月.1987(15.08.87)全文, 全図&GB, 2183538, A&EP, 225803, A&US, 4832880, A)にも、外部滑沢式打錠機にて、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを用い、顆粒状の薬品から錠剤を製造することが記載されている。

従って、請求の範囲1-8, 10, 11, 14-20, 23, 24に記載の発明には、前記各文献に記載された発明であって新規性は見いだせない。

また、請求の範囲9記載の発明は、前記文献2記載の錠剤の打錠を前記文献1記載の打錠機でおこなったにすぎず、進歩性は見いだせない。

なお、請求の範囲12, 13, 21, 22に関し、同引用文献4(JP, 8-277218, A(協和醗酵工業株式会社) 22.10月.1996(22.10.96)請求項1, 3, 図1, 2(ファミリーなし))に、打錠機の杵に凸部を設けて錠剤に割溝を付けることが記載されているように、杵や臼の形状を変更して、錠剤の形状を変えることは慣用手段である。

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 10 MAR 2000

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 11133	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/01939	国際出願日 (日.月.年) 09.04.99	優先日 (日.月.年) 10.04.98
国際特許分類(IPC) Int. Cl ⁷ A61J 3/10		
出願人(氏名又は名称) 協和醗酵工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 09.04.99	国際予備審査報告を作成した日 23.02.00	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 大橋 賢一	3E 8825
電話番号 03-3581-1101 内線 3345		

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | |
|-------------------------------------|----------------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | PCT 19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	9, 12, 13, 21, 22	有
	請求の範囲	1-8, 10, 11, 14-20, 23, 24	無
進歩性(IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-24	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-24	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

国際調査引用文献1(JP, 7-124231, A(協和醗酵工業株式会社) 16.5月. 1995(16.05.95)全文, 全図&EP, 650826, A1&US, 5700492, A)には、空気脈動波を利用した外部滑沢式打錠機にて、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを用い、顆粒状の薬品から錠剤を製造することが記載されている。次に、同引用文献2(JP, 6-190267, A(扶桑薬品工業株式会社) 12.7月. 1994(12.07.94)段落0020, 0022(ファミリーなし))には、マイクロカプセルからなる錠剤を低圧の打錠機にて製造することや、その際所望により、ステアリン酸マグネシウムのコーティングを施すことが記載されている。さらに、同引用文献3(JP, 62-187598, A(エバーシティ オブ バス) 15.8月. 1987(15.08.87)全文, 全図&GB, 2183538, A&EP, 225803, A&US, 4832880, A)にも、外部滑沢式打錠機にて、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを用い、顆粒状の薬品から錠剤を製造することが記載されている。

従って、請求の範囲1-8, 10, 11, 14-20, 23, 24に記載の発明には、前記各文献に記載された発明であって新規性は見いだせない。

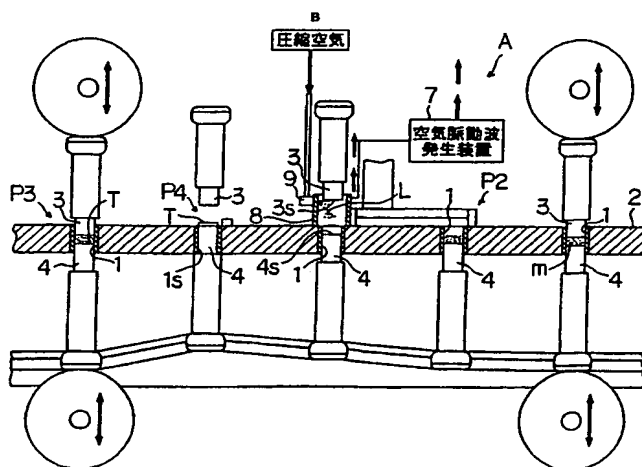
また、請求の範囲9に記載の発明は、前記文献2に記載の錠剤の打錠を前記文献1記載の打錠機でおこなったにすぎず、進歩性は見いだせない。

なお、請求の範囲12, 13, 21, 22に関し、同引用文献4(JP, 8-277218, A(協和醗酵工業株式会社) 22.10月. 1996(22.10.96)請求項1, 3, 図1, 2(ファミリーなし))に、打錠機の杵に凸部を設けて錠剤に割溝を付けることが記載されているように、杵や臼の形状を変更して、錠剤の形状を変えることは慣用手段である。

(51) 国際特許分類6 A61J 3/10	A1	(11) 国際公開番号 WO99/52492 (43) 国際公開日 1999年10月21日(21.10.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01939 (22) 国際出願日 1999年4月9日(09.04.99) (30) 優先権データ 特願平10/98635 1998年4月10日(10.04.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和 酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 森元博之(MORIMOTO, Hiroyuki)[JP/JP] 〒174-0043 東京都板橋区坂下2-30-15 Tokyo, (JP) 早川栄治(HAYAKAWA, Eiji)[JP/JP] 〒410-1121 静岡県裾野市茶畑495-15 Shizuoka, (JP) 太田元洋(OHTA, Motohiro)[JP/JP] 〒411-0944 静岡県駿東郡長泉町竹原47-1 Shizuoka, (JP) 森本 清(MORIMOTO, Kiyoshi)[JP/JP] 〒411-0023 静岡県三島市加茂71-11 Shizuoka, (JP) 渡邊 靖(WATANABE, Yasushi)[JP/JP] 〒410-0821 静岡県沼津市大平2874-752 Shizuoka, (JP)	後藤知彦(GOTO, Tomohiko)[JP/JP] 〒412-0942 静岡県駿東郡長泉町中土狩557-52 Shizuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 中井宏行(NAKAI, Hiroyuki) 〒665-0845 兵庫県宝塚市栄町2丁目2番1号 ソリオ3 2階 Hyogo, (JP) (81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書	

(54)Title: TABLET MANUFACTURING METHODS AND TABLET

(54)発明の名称 錠剤の製造方法及び錠剤



7 ... AIR PULSATION WAVE GENERATOR

B ... COMPRESSED AIR

(57) Abstract

A tablet manufacturing method comprising a step of providing molding materials including effective ingredients, a step of applying a lubricant to the surfaces of a mortar and a mallow housed in a spray room in advance by generating air pulsation wave and spraying the lubricant within the room and a step of compressing the molding materials using the lubricant-coated mortar and mallow.

(57)要約

有効成分を含む成形材料を準備する工程と、臼、杵を、散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、滑沢剤を噴霧して、散布室内に収容された臼、杵の表面に、滑沢剤を塗布する工程と、滑沢剤が表面に塗布された臼、杵とを用いて、成形材料を打錠する工程とを備えている。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストラリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CR コスタ・リカ
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク

DM ドミニカ
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国

KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MA モロッコ
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア

RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TZ タンザニア
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明細書

錠剤の製造方法及び錠剤

技術分野

本発明は、錠剤の製造方法に関し、特に、目的の部位で、直ちに、錠剤が崩壊する錠剤の製造方法、スティッキング等を生じることなく刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤を製造することのできる錠剤の製造方法、錠剤中に、例えば、皮膜等を施した顆粒を含有する錠剤（いわゆるマルチプルユニット錠）を顆粒の機能を損なうことなく容易に製造することができる錠剤の製造方法に関する。

また、本発明は、口腔内等の、生体の標的部位で直ちに崩壊する錠剤、錠剤中に含まれる顆粒の機能が損なわれていない顆粒を含有する錠剤、並びに、徐放性等の機能を付与した錠剤であって、分割しても、そのような機能が損なわれることのない錠剤に関する。

背景技術

錠剤やカプセル剤は、携帯及び服用の上で極めて便利な製剤であり、特に、錠剤は、カプセル剤に比べ、水等とともに服用する際に、水等に浮くことがないので、老人や患者にとって服用しやすく、製造コストを低く抑えることができる等の種々の利点があり、内服用、口腔用等として最も汎用されている剤形である。

近年、医薬品の錠剤として、製品を一見して識別できるようにするため、錠剤の形状を、円形錠とは異なる形状にした異形錠剤や、錠剤に、会社名や薬品コードを刻印した錠剤や、錠剤に割線を設け、割線に従って錠剤を割ることで、患者の年齢や体重に合わせて最適な投与量の薬剤を患者に投与できるようにした割線入りの錠剤が急速に普及している。

また、錠剤には、粉末または顆粒を圧縮成形しただけの素錠、打錠した錠剤の表面に持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止などの目的で皮膜を施したコーティング錠、疎水性または親水性の放出抑制物質の基剤マトリッ

クス中に、有効成分を分散させて打錠したマトリックスタイプの錠剤（シングルユニット錠）や、図20（a）に示したような、有効成分を含有する顆粒102、賦形剤103及び滑沢剤104等を均一に混練した成形材料を打錠して製造した、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）101等がある。

錠剤（マルチプルユニット錠）101中に含まれる、有効成分を含有する顆粒102の各々としては、錠剤101の1回の服用で一定時間一定量の有効成分が連続的に放出されるようにしたり、例えば、顆粒102が腸等の目的の部位で溶けるようにするために、図20（b）に示したような、有効成分を含有する部分102aが、徐放性または腸溶性等の皮膜102bで覆われたものや、また、図20（c）に示したように、例えば、油脂、ワックス、ワセリン等の水に不溶性の基剤や、シリコーンゴム、プラスチック等の疎水性高分子材料等の基剤マトリックス102d中に有効成分102cを分散させ、基剤マトリックス102dからの有効成分102cの放出にともなって、基剤マトリックス102dの界面が後退し、有効成分102cが持続的に放出されるようにした顆粒等が用いられている。

従来、このような刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤や、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）は、一般に、内部滑沢法や外部滑沢法により製造されている。

ここに、内部滑沢法は、打錠機の杵と臼とを用いて成形材料を打錠して錠剤を製造する工程において、杵や臼に、打錠する成形材料が付着したり、杵臼間にギシツキが生じたりするのを防止して、円滑な打錠が行えるようにするためや、錠剤に、スティッキング（杵の表面に成形材料が付着し、錠剤表面に傷ができる現象）やキャッピング（錠剤の上部が帽子状に剥離する現象）やラミネーティング（錠剤が層状に剥離する現象）やバインディング（錠剤が臼から排出される時に、錠剤側面に縦傷ができる現象）を生じた不良品が発生するのを防止する目的として、打錠する成形材料中に、有効成分や賦形剤の他に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク等の滑沢剤を混練し、これを圧縮成形して錠剤を製造する方法をいう。

また、外部滑沢法としては、例えば、特公昭41-11273号公報や、特開

昭56-14098号公報に記載の錠剤の製造方法が、既に、提案されている。

図21は、特公昭41-11273号公報に記載の錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

この錠剤の製造方法は、錠剤化すべき材料の所定量を臼内に充填する工程と、臼内に充填された材料を上下1組の杵を用いて圧縮して、錠剤化する工程と、錠剤を排出する工程とを備える、錠剤の製造方法において、図21(a)に示すように、臼151内に成形材料mを充填する工程の前段の工程として、臼151の上方所定位置に、滑沢剤Lを噴射する噴射ノズル159を設置し、噴射ノズル159が設置された位置にきた臼151に対応して設けられた上杵153の表面(下端面)153s及び下杵154の表面(上端面)154sに対して、噴射用ノズル159から滑沢剤Lを噴射させて、滑沢剤Lを塗布し、その後、図21(b)に示すように、臼151内に成形材料を充填し、臼151内に充填された成形材料mを、図21(c)に示すように、表面(下端面)153sに滑沢剤Lが塗布された上杵153と、表面(上端面)154sに滑沢剤Lが塗布された下杵154とを用いて圧縮し、錠剤を製造するようにしている。

尚、図21中、152で示す部材は、臼151を設けた、回転テーブルを示している(以下、図22において同じ)。

また、図22は、特開昭56-14098号公報に記載される、錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

この錠剤の製造方法は、臼151内に成形材料を充填する工程の前段工程において、臼151の上方所定位置に、滑沢剤Lを散布する散布器156、及び、エアを噴射するノズル159を設け、図22(a)に示すように、散布器156が設置された位置にきた臼151に、散布器156内に滑沢剤Lを散布することで、図22(b)に示すように、この臼151に対応して設けられた下杵154の表面(上端面)154sに滑沢剤Lを載置した後、図22(c)に示すように、ノズル159が設けられた位置で、ノズル159から下杵154に対して圧縮エアを噴射して、下杵154の表面(上端面)154s上に載置されている滑沢剤Lを上方へ吹き飛ばして離散させ、この離散した滑沢剤Lを臼151の表面(内周面)151sや上杵153の表面(下端面)153sに付着させ、その後、臼1

51の表面（内周面）151s、上杵153の表面（下端面）153s及び下杵154の表面（上端面）154sに滑沢剤Lが塗布臼151、上杵154及び下杵154を用いて、成形材料（図示せず。）を圧縮して錠剤を製造するようにしている。

しかしながら、内部滑沢法により製造された錠剤では、錠剤の内部に滑沢剤が含まれることとなり、滑沢剤の撥水性等が原因となって、錠剤の崩壊時間が遅延し、口腔内速崩壊錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤を製造するのが難しいという問題がある。

また、従来の内部滑沢法や外部滑沢法を用いて、刻印入りの錠剤や、割線入りの錠剤や、種々の形状の異形錠剤を製造すると、製造される錠剤に、スティッキングや、キャッピングや、ラミネーティングや、バインディングが生じ易くなるという問題がある。

また、内部滑沢法では、錠剤に実用的な硬度を得るには、高い打錠圧（通常、1トン（ton）/cm²～2トン（ton）/cm²）が必要となり、このため、この方法で、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）101を製造しようとする、錠剤101中に含まれる顆粒102の表面に形成した皮膜102bが打錠の際に破損したり、顆粒102に無理な力が加わったりして、顆粒102が塑性変形したり、破壊してしまったりして、錠剤101中に含まれる顆粒102の、速放性機能、徐放性機能、持続性機能、目的の部位で顆粒が溶けるという機能が得られなくなるという問題がある。

従来、顆粒102の表面に形成した皮膜102bが打錠の際に破損するのを防止する方法としては、特開昭62-103012号公報に記載の多重顆粒や、特開平2-106号公報に記載の味覚遮蔽剤を含有している咀嚼可能な薬物錠剤や、特開昭57-150612号公報に記載の速放性マイクロカプセル等が知られているが、これらは、いずれも、皮膜102bの構造や材料を製剤的に工夫したものであり、このような方法では、選択できる皮膜の構造や材料が限定され、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止などの目的で通常使用される皮膜を使用することができないという問題がある。

また、打錠時における、顆粒の皮膜の破損を抑制して、その機能を保持する方法としては、多量の賦形剤中に顆粒を分散して打錠することにより実用的な錠剤強度を得る方法もあるが、この方法では、錠剤中に多量の顆粒を含有する錠剤は製造することができないという問題がある。

以上のような問題から、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）は、その適用錠剤が限られており、いわゆるマイクロカプセルと称される顆粒を含有する製剤は、服用し易い錠剤ではなく、服用がし難い、カプセル剤や、顆粒剤が主流となっている。

また、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止等の機能を付与した錠剤としては、打錠された素錠の表面に糖衣あるいはフィルムコーティング処理等の皮膜処理したシングルユニット系の錠剤が主流となっているが、このようなシングルユニット系の錠剤では、その構造上から、錠剤の表面に割線を入れた分割可能な錠剤にすると、錠剤を分割したときに、これとともに、皮膜も破壊されることとなり、錠剤に付与した機能が失われてしまうため、病院や医院等の臨床医や薬剤師等からの、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止等の機能が付与された錠剤で、個々の患者にあわせて、きめ細かく、適切な用量を設定できる、分割可能錠を販売して欲しい、という要望には応えられない。

本発明は、以上のような問題を解決するためになされたものであって、本発明の第1の目的は、口腔内速崩壊錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤を製造する錠剤の製造方法を提供することにある。

また、本発明の第2の目的は、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤を製造する際に、製造される刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤に、スティッキングや、キャッピングや、ラミネーティングや、バインディング等が生じ難い錠剤の製造方法を提供することにある。

また、本発明の第3の目的は、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）を、その錠剤中に含まれる顆粒（マイクロカプセルとも称される。）の機能を損なうことなく製造することができる錠剤の製造方法、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）であって、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊する錠剤、

並びに、顆粒の表面に形成する皮膜の構造や材料を特に工夫することなく、錠剤中に含まれる顆粒の機能が損なわれていない、顆粒を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）を提供すること、更には、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止等の機能を付与した錠剤であって、錠剤を分割しても、そのような機能が損なわれることのない、錠剤を分割して使用することができるように割線を設けた錠剤を提供することにある。

発明の開示

本発明者等は、錠剤の製造方法について、長年、研究を続けてきた結果、打錠機の杵と臼とを散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させて、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を塗布し、滑沢剤が表面に塗布された杵と、滑沢剤が表面に塗布された臼とを用いて、成形材料を打錠すると、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤を製造しても、製造される刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤にスティッキングや、キャッピングや、ラミネーティングや、バインディング等が生じ難くなることを、実験により、見出し、鋭意努力した結果、本発明を完成するに至った。

更に、本発明者等は、既に、本発明者等が提案している、特開平 7-124231 号公報に記載の錠剤の製造方法は、単に、杵や臼に成形材料が付着するのを防止して、円滑に、長時間、安定して、連続打錠することができるのみならず、滑沢剤の使用量を著しく減らしても、杵や臼に成形材料が付着することなく、錠剤を製造することができることを知見し、この方法を用いれば、極めて、低圧で打錠しても、製造される錠剤が十分な実用的な硬度を有し、且つ、崩壊時間が遅延することがない錠剤を製造することができるのではないかと考え、鋭意努力した結果、本発明を完成するに至った。

即ち、請求項 1 に記載の錠剤の製造方法は、臼と上下 1 組の杵とを用いて、少なくとも、有効成分を含む錠剤を製造する、錠剤の製造方法であって、有効成分を含む成形材料を準備する工程と、臼及び上下 1 組の杵を、散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、空気に混和した滑沢剤を噴霧して、空気脈動波に混和した状態下で、散布室内に収容された臼及び上下 1 組の杵

の表面に、滑沢剤を塗布する工程と、滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、成形材料を打錠する工程とを備える。

尚、本発明に係る錠剤の製造方法で用いる滑沢剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはないが、例えば、ステアリン酸金属塩（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等）、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、アラビアゴム末、カルナウバロウ、無水珪酸、酸化マグネシウム、珪酸水和物、デンプン、ホウ酸、脂肪酸ナトリウム塩、ロイシン等の通常用いられる滑沢剤（粉末）であれば、いずれをも使用することができ、目的に応じて、単独で使用しても、これらの滑沢剤を2以上組み合わせて使用してもよい。

また、本発明に係る錠剤の製造方法では、成形材料中には、有効成分の他に、錠剤の形態賦与のために、賦形剤が適宜加えられる。

そのような賦形剤としては、種々のものを用いることができ、糖類（乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール等）、デンプン（例えば、バレイショ、コムギ、トウモロコシ等）、無機物（炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム等）、結晶セルロース、植物末（カンゾウ末、ゲンチアナ末等）等の粉末をあげることができる。

また、有効成分を含む成形材料中には、有効成分や賦形剤の他に、必要により、結合剤、溶解補助剤や可溶化剤や崩壊剤等の補助剤、矯味剤、着色剤、製剤用添加剤、抗酸化剤、保存剤、遮光剤、帯電防止剤、芳香剤、甘味剤、流動化剤、香味剤等を含んでいてもよいが、滑沢剤は含まない粉粒体材料を意味する。

また、本発明「空気脈動波」は、空気圧が変動する空気の波を意味する。空気脈動波としては、その空気圧が、正圧、負圧のいずれを問わず、散布室内の全域に空気振動を生じさせて、散布室内に噴霧された滑沢剤の粒子を強制的に拡散させる作用を発揮するものであれば、種々の条件（振幅、波長、波形、振動数、周期）の空気脈動波を用いることができる。

ここに、「正圧の空気脈動波」は、空気脈動波の山と谷とがともに、散布室外の大気圧より高い空気脈動波、及び、空気脈動波の山が散布室外の大気圧より高く、谷が散布室外の大気圧に概ね等しい空気脈動波の双方を意味する。

また、「負圧の空気脈動波」は、空気脈動波の山と谷とがともに、散布室外の大気圧より低い空気脈動波、及び、空気脈動波の山が散布室外の大気圧に概ね等しく、谷が散布室外の大気圧より低い空気脈動波の双方を意味する。

尚、このような空気脈動波は、打錠機の杵、臼の大きさや形状、散布室の大きさや形状、滑沢剤の噴霧手段の構成、滑沢剤の噴霧手段の設けられる位置、有効成分の物理的性状等によっても異なってくるので一概には規定できないが、実験に基づいて容易に規定できる。

この錠剤の製造方法では、散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、滑沢剤を噴霧している。この結果、散布室内に、噴霧された滑沢剤は、空気脈動波に混和する。

そして、この錠剤の製造方法では、滑沢剤が空気脈動波に混和された状態下、即ち、滑沢剤が臼及び上下1組の杵の表面に付着し難い環境下で、滑沢剤を、臼及び上下1組の杵の表面に付着させるようにしている。

このような、滑沢剤が、臼及び上下1組の杵の表面に付着し難い環境下で、滑沢剤を、臼及び上下1組の杵の表面に付着させるようにすると、臼及び上下1組の杵の表面に、滑沢剤が、むらにならないように、万遍なく付着する。尚、この事実は、本発明者等が実験により確かめた。

これにより、錠剤を製造する際に、成形材料が、臼や上下1組の杵に付着し難くなるので、この錠剤の製造方法によれば、製造される錠剤に、スティッキング等が生じ難い。

更に、臼及び上下1組の杵の表面に、滑沢剤が、むらにならないように、万遍なく付着する結果、錠剤1錠当りに使用する滑沢剤の使用量を、従来の内部滑沢法や外部滑沢法に比べ、著しく減らしても、製造される錠剤に、スティッキング等が生じ難い。

これにより、錠剤の表面に、滑沢剤が僅かに付着しているだけの錠剤を製造することができるので、この錠剤の製造方法に従って製造される錠剤は、滑沢剤の撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという現象が、生じない。

従って、この錠剤の製造方法に従えば、生体の標的部位等の目的の部位で、直ちに、錠剤が崩壊する錠剤を製造することができる。

また、この錠剤の製造方法では、成形材料中に、滑沢剤が含まれていないため、錠剤を臼及び上下 1 組の杵とを用いて打錠する際に、打錠圧を従来の打錠圧より低くしても、実用的な硬度を有する錠剤を製造することができる。

これにより、錠剤中に、皮膜を表面に有する顆粒を含む錠剤を製造しても、顆粒の表面に設けられた皮膜を破壊することがない。

また、錠剤中に、基剤マトリックス中に有効成分を含有させた顆粒を有する錠剤を製造しても、錠剤中に含まれるマトリックスの機能が損なわれない。

請求項 2 に記載の錠剤の製造方法は、臼と上下 1 組の杵とを用いて、少なくとも、有効成分を含む錠剤を製造する、錠剤の製造方法であって、有効成分を含む成形材料を準備する工程と、臼及び上下 1 組の杵を、散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧して、散布室内に収容された臼及び上下 1 組の杵の表面に、滑沢剤を塗布する工程と、滑沢剤が表面に塗布された臼と上下 1 組の杵とを用いて、成形材料を打錠する工程とを備える。

この錠剤の製造方法では、散布室内に、空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧するようにしている。

そして、この錠剤の製造方法では、滑沢剤が空気脈動波に混和された状態下、即ち、滑沢剤が、臼及び上下 1 組の杵の表面に付着し難い環境下で、滑沢剤を、臼及び上下 1 組の杵の表面に付着させるようにしている。

このような、滑沢剤が、臼及び上下 1 組の杵の表面に付着し難い環境下で、滑沢剤を、臼及び上下 1 組の杵の表面に付着させるようにすると、臼及び上下 1 組の杵の表面に、滑沢剤が、むらにならないように、万遍なく付着する。

これにより、錠剤を製造する際に、成形材料が、臼や上下 1 組の杵に付着し難くなるので、この錠剤の製造方法によれば、製造される錠剤に、スティッキング等が生じ難い。

更に、臼及び上下 1 組の杵の表面に、滑沢剤が、むらにならないように、万遍なく付着する結果、錠剤 1 錠当りに使用する滑沢剤の使用量を、従来の内部滑沢法や外部滑沢法に比べ、著しく減らしても、製造される錠剤に、スティッキング等が生じ難い。

これにより、錠剤の表面に、滑沢剤が僅かに付着しているだけの錠剤を製造す

ることができるので、この錠剤の製造方法に従って製造される錠剤は、滑沢剤の撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという現象が、生じない。

従って、この錠剤の製造方法に従えば、生体の標的部位等の目的の部位で、直ちに、錠剤が崩壊する錠剤を製造することができる。

また、この錠剤の製造方法では、成形材料中に、滑沢剤が含まれていないため、錠剤を臼及び上下1組の杵とを用いて打錠する際に、打錠圧を従来の打錠圧より低くしても、実用的な硬度を有する錠剤を製造することができる。

これにより、錠剤中に、皮膜を表面に有する顆粒を含む錠剤を製造しても、顆粒の表面に設けられた皮膜を破壊することがない。

また、錠剤中に、基剤マトリックス中に有効成分を含有させた顆粒を有する錠剤を製造しても、錠剤中に含まれるマトリックスの機能が損なわれない。

請求項3に記載の錠剤の製造方法は、請求項2に記載の錠剤の製造方法で用いる、空気脈動波が、正圧の空気脈動波であることを特徴とする。

この錠剤の製造方法では、散布室内に、正圧の空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧する噴霧手段を設ければよいので、製造装置を簡単化できる。

また、本発明者等は、特開平7-124231号公報に記載の錠剤の製造方法では、極めて、低圧で打錠しても、製造される錠剤が十分な実用的な硬度を有しているということに着目し、この方法を用いれば、いわゆるマイクロカプセルと称される顆粒の皮膜を破損したり、錠剤中に含まれる顆粒を破壊したり、塑性変形等を生じることなく、顆粒を含有する錠剤を製造できるのではないかと考え、鋭意努力した結果、本発明を完成するに至った。

即ち、請求項4に記載の錠剤の製造方法は、臼と上下1組の杵とを用いて、少なくとも、有効成分を含有する顆粒を含む錠剤を製造する、錠剤の製造方法であって、有効成分を含有する顆粒と賦形剤とを均一に混練し、有効成分を含有する顆粒を含む成形材料を準備する工程と、臼及び上下1組の杵を、散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、空気に混和した滑沢剤を噴霧して、空気脈動波に混和した状態で、散布室内に収容された臼及び上下1組の杵の表面に、滑沢剤を塗布する工程と、滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、有効成分を含有する顆粒を含む成形材料を打錠する工程とを

備える。

ここに、「少なくとも、有効成分を含有する顆粒を含む錠剤」は、有効成分を含有する顆粒のみを打錠した錠剤、少なくとも、有効成分を含有する顆粒と、希釈剤、増量剤、充填剤、補形剤等の賦形剤とを均一に混練した成形材料を打錠した錠剤の双方を含み、更には、他に、成形材料中に、溶解補助剤、可溶化剤、崩壊剤等の補助剤や、抗酸化剤、保存剤、遮光剤、帯電防止剤、芳香剤、甘味剤、流動化剤、香味剤、着色剤等の添加剤を含んでいてもよい。

また、「有効成分を含有する顆粒」は、少なくとも、有効成分（主薬）を含む部分の表面に、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止などの目的で皮膜を施した顆粒や、基剤マトリックス中に有効成分を分散して形成した顆粒も含む。

有効成分（主薬）を含む部分の表面に被覆する皮膜用のコーティング剤は、特殊なものである必要はなく、一般的に使用されている、糖衣、エチルセルロース（EC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMC）、カルメロース等のフィルムコーティング剤や、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート（HPMCAS）、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）等のセルロース系、メタアクリル酸コポリマー等のアクリル酸系、セラック等の天然物系等の腸溶性コーティング剤、エチルセルロース（EC）、ショ糖エステル、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、アクリル酸エチルメタアクリル酸メチル共重合体等の徐放化コーティング剤などの他、特開昭57-150612号公報、特開昭62-103012号公報、特開平2-106号公報に記載の皮膜材料等、種々の材料を選択できる。

この錠剤の製造方法では、成形材料中に滑沢剤を含ませていないため、低い打錠圧で実用的な硬度を有する錠剤が製造できる。これにより、顆粒を含有する錠剤を、有効成分（主薬）を含む部分の表面に、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止などの目的で皮膜の構造、材料や、基剤マトリックスの構造、材料を、特に、工夫しなくても、皮膜が破れることなく、また、顆粒が破壊されたり、塑性変形を起こしたりするといった現象を生じることなく、錠剤化

することができる。

請求項 5 に記載の錠剤の製造方法は、臼と上下 1 組の杵とを用いて、少なくとも、有効成分を含有する顆粒を含む錠剤を製造する、錠剤の製造方法であって、有効成分を含有する顆粒と賦形剤とを均一に混練し、有効成分を含有する顆粒を含む成形材料を準備する工程と、臼及び上下 1 組の杵を、散布室内に収容し、散布室内に、空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧して、散布室内に収容された臼及び上下 1 組の杵の表面に、滑沢剤を塗布する工程と、滑沢剤が表面に塗布された臼と上下 1 組の杵とを用いて、有効成分を含有する顆粒を含む成形材料を打錠する工程とを備える。

この錠剤の製造方法では、成形材料中に滑沢剤を含ませていないため、低い打錠圧で実用的な硬度を有する錠剤が製造できる。これにより、顆粒を含有する錠剤を、有効成分（主薬）を含む部分の表面に、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止などの目的で皮膜の構造、材料や、基剤マトリックスの構造、材料を、特に、工夫しなくても、皮膜が破れることなく、また、顆粒が破壊されたり、塑性変形を起こしたりするという現象を生じることなく、錠剤化することができる。

請求項 6 に記載の錠剤の製造方法は、請求項 5 に記載の錠剤の製造方法で用いる、空気脈動波が、正圧の空気脈動波であることを特徴とする。

この錠剤の製造方法では、散布室内に、正圧の空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧する噴霧手段を設ければよいので、製造装置を簡単化できる。

請求項 7 に記載の錠剤の製造方法は、成形材料中に含ませる、有効成分を含有する顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）の好ましい例を提案するもので、請求項 4～6 のいずれかに記載の錠剤の製造方法で用いる、有効成分を含有する顆粒が、有効成分と賦形剤とを含有する顆粒である、ことを規定している。

この錠剤の製造方法では、有効成分を含有する顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）として、有効成分と賦形剤とを含有する顆粒を用いているので、賦形剤により、有効成分を含有する顆粒の粒径、大きさを、容易に変更できる。

これにより、例えば、有効成分を含有する顆粒の粒径や大きさを、その表面に削皮等を施しやすい粒径や大きさにすることで、錠剤の製造を容易に行える。

また、有効成分を含有する顆粒の粒径や大きさを、その顆粒の機能を最大限引き出すことのできる粒径や大きさにすることができる。

請求項 8 に記載の錠剤の製造方法は、成形材料中に含ませる、有効成分を含有する顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）の好ましい他の例を提案するもので、請求項 4 ～ 6 のいずれか記載の錠剤の製造方法で用いる、有効成分を含有する顆粒が、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒である、ことを規定している。

ここに、「基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒」は、薬物放出制御して徐放製剤化するため、油脂、ワックス、ワセリン等の水に不溶性の基剤、あるいは、シリコーンゴム、プラスチック等の疎水性高分子マトリックス（matrix）中に、有効成分（粉末）を均一に分散させた顆粒を意味する。

この錠剤の製造方法では、錠剤を低い打錠圧で製造できるので、錠剤中に含ませる顆粒が基剤マトリックス中に有効成分を含有させているものであっても、基剤マトリックスの機能を破壊することなく、錠剤化できる。

請求項 9 に記載の錠剤の製造方法は、成形材料中に含ませる、有効成分を含有する顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）の好ましい他の例を提案するもので、請求項 4 ～ 8 のいずれかに記載の錠剤の製造方法で用いる、有効成分を含有する顆粒が、有効成分を含有する部分を皮膜で覆われた顆粒である、ことを規定している。

この錠剤の製造方法では、錠剤を低い打錠圧で製造できるので、錠剤中に含ませる顆粒が皮膜で覆われたものであっても、皮膜を破壊することなく、錠剤化できる。

尚、顆粒を皮膜でコーティングする方法としては、従来公知の流動層コーティング装置等のコーティング方法を用いればよい。

請求項 10 に記載の錠剤の製造方法は、請求項 1 又は請求項 4 に記載の錠剤の製造方法の、臼及び上下 1 組の杵を、散布室内に收容する工程、散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、空気に混和した滑沢剤を噴霧して、空気脈動波に混和した状態で、散布室内に收容された臼及び上下 1 組の杵の表面に、滑沢剤を塗布する工程、及び、滑沢剤が表面に塗布された臼と上下 1 組の杵とを用い

て、成形材料を打錠する工程を連続して行うことを特徴とする。

この錠剤の製造方法では、打錠工程において、杵や臼に成形材料が付着せず、製造する錠剤にスティッキング等が生じないことを利用して、連続打錠するようにしているので、工業的生産ベースで、有効成分を含有する錠剤、有効を含有する顆粒を含む錠剤を製造できる。

請求項 1 1 に記載の錠剤の製造方法は、請求項 2 又は請求項 5 に記載の錠剤の製造方法の、臼及び上下 1 組の杵を、散布室内に収容する工程、散布室内に、空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧して、散布室内に収容された臼及び上下 1 組の杵の表面に、滑沢剤を塗布する工程、及び、滑沢剤が表面に塗布された臼と上下 1 組の杵とを用いて、成形材料を打錠する工程を連続して行うことを特徴とする。

この錠剤の製造方法では、打錠工程において、杵や臼に成形材料が付着せず、製造する錠剤にスティッキング等が生じないことを利用して、連続打錠するようにしているので、工業的生産ベースで、有効成分を含有する錠剤、有効を含有する顆粒を含む錠剤を製造できる。

請求項 1 2 に記載の錠剤の製造方法は、請求項 1 ～ 1 1 のいずれかに記載の錠剤の製造方法の、杵及び臼として、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤の雌型を構成する杵及び臼を使用することを特徴とする。

ここに、本明細書で用いる「異形錠剤」は、円形錠以外の錠剤を意味し、例えば、トラック型（カプセル型）や、ラグビーボール型や、3 角形型、4 角形型、5 角形型その他の多角形型や、ダイヤモンド型、アーモンド型、砲弾型、半月型、ハート型、星型などの形状を有する錠剤を意味する。

この錠剤の製造方法では、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤の雌型を構成する杵及び臼に、空気脈動波を発生させた散布室内で、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を塗布するようにしたので、従来の外部滑沢法に比べ、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を均一に塗布できる。この結果、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤を打錠する工程において、杵の表面及び臼の表面に、成形材料が付着し難くなり、製造される刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤に、スティッキングや、キャッピングや、ラミネーティング等を生じ難い。

請求項 1 3 に記載の錠剤の製造方法は、請求項 1 ～ 1 2 のいずれかに記載の錠

剤の製造方法の、滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、成形材料を打錠する工程の打錠圧が、低圧であることを特徴とする。

ここに、「低圧」は、従来の内部滑沢法や、従来の外部滑沢法に比べ、打錠圧が低いことを意味する。より具体的に説明すると、この錠剤の製造方法は、1トン(ton)/cm²未満の打錠圧を用いても、十分に、実用レベルの硬度を有する錠剤を製造できる。

この錠剤の製造方法では、成形材料を打錠する工程の打錠圧を、低圧にしているので、錠剤中に含ませる顆粒が皮膜で覆われたものであっても、皮膜を破壊することなく、錠剤化できる。また、錠剤中に含ませる顆粒が基剤マトリックス中に有効成分を含有させているものであっても、基剤マトリックスの機能を破壊することなく、錠剤化できる。

請求項14に記載の錠剤の製造方法は、請求項1～13のいずれかに記載の錠剤の製造方法の、散布室内に噴霧する滑沢剤の噴霧量を、一錠剤当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下にしている。

錠剤の崩壊時間が延長したり、硬度が低下したりするのを防止するためには、滑沢剤の使用量は少なければ少ない方が好ましく、打錠する錠剤の一錠当りの使用量は、一錠剤当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下にすることが好ましい。

また、実験に基づけば、滑沢剤の使用量を、0.0001重量%以上0.1重量%未満としても、錠剤に、スティッキング等の打錠障害を生じることなく、連続して錠剤を製造できることが、明らかになった。

この方法を用いれば、散布室内に収容した臼の表面(内周面)、上杵の表面(下端面)、及び下杵の表面(上端面)の各所に対して、空気脈動波を用いて滑沢剤を塗布している、即ち、滑沢剤が臼及び上下1組の杵の表面に付着し難い環境下で、滑沢剤を臼及び上下1組の杵の表面に塗布するようにしたので、微量の滑沢剤を、均一に、臼の表面(内周面)、上杵の表面(下端面)、及び下杵の表面(上端面)に滑沢剤を塗布できる。このため、散布室内に噴霧する滑沢剤の噴霧量は、有効成分の種類、賦形剤の種類、滑沢剤の種類にかかわらず、極めて微量であっても、成形材料が、打錠機の杵、臼にスティッキングするのを防止でき

る。したがって、一回の打錠に用いる滑沢剤の噴霧量を、極めて少なくすることができる。

この製造方法に従えば、製造される錠剤は、その内部に滑沢剤を殆ど含まず、且つ、製造される錠剤の表面に、滑沢剤が微量しか存在しないため、崩壊時間が遅延したりすることがない。

従って、この錠剤の製造方法で製造される錠剤（素錠）は、裸錠として用いられ、速崩壊錠となるので、口腔内速崩壊錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤を容易に製造できる。また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、所望の部位で溶けるので、目的の部位で溶ける錠剤を製造することができる。

更に、この錠剤の製造方法では、低い打錠圧で、錠剤の製造が可能になるので、錠剤内部に、有効成分を含有する顆粒が含まれている錠剤を製造した場合に、打錠時に、有効成分を含有する顆粒が破壊されたり、塑性変形を起こすという現象が生じ難い、これにより、この錠剤の製造方法を用いれば、錠剤中に含まれる、有効成分を含有する顆粒に施した機能が損なわれ難い。

従って、この錠剤の製造方法を用いれば、有効成分を含有する顆粒を含有する錠剤（素錠）は、裸錠として用いられ、速崩壊錠となるので、口腔内速崩壊錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤本体が崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮して溶解することが要求される錠剤を容易に製造できる。また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体が、直ちに、所望の部位で崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮し溶解することが要求される、錠剤を容易に製造することができる。

請求項 15 に記載の錠剤は、賦形剤中に有効成分を含有する顆粒を含む錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有し、且つ、滑沢剤の使用量が、一錠剤当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下になるようにした。

錠剤の崩壊時間が延長したり、硬度が低下したりするのを防止するためには、滑沢剤の使用量は少なければ少ない方が好ましく、打錠する錠剤の一錠当りの使

用量は、一錠剤当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下にすることが好ましい。

また、実験に基づけば、滑沢剤の使用量を、0.0001重量%以上0.1重量%未満としても、錠剤に、スティッキング等の打錠障害を生じることなく、連続して錠剤を製造できることが、明らかになった。

この錠剤は、錠剤の内部に滑沢剤を含まず、錠剤の表面に滑沢剤が微量しか存在しないので、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が生じない。

従って、この錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速崩壊錠となるので、口腔内速崩壊錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊し、錠剤中に含まれていた、有効成分が、直ちに放出される。

また、錠剤本体の表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶けるので、目的の部位で、直ちに、有効成分が、直ちに放出される。

請求項16に記載の錠剤は、賦形剤中に有効成分を含有する顆粒を含む錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有する。

この錠剤は、錠剤の内部に滑沢剤を含まず、錠剤の表面に滑沢剤が微量しか存在しないので、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が生じない。

従って、この錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速崩壊錠となるので、口腔内速崩壊錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊し、錠剤中に含まれていた、有効成分を含む顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）が、直ちに放出される。

また、錠剤本体の表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶けるので、目的の部位で、直ちに、有効成分を含む顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）が、直ちに放出される。

請求項17～19に記載の錠剤は、請求項16に記載の錠剤の有効成分を含有する顆粒の好ましい構造を具体的に規定するものである。

即ち、請求項 17 に記載の錠剤は、請求項 16 に記載の錠剤の、有効成分を含有する顆粒が、有効成分と賦形剤とを含有する顆粒である、ことを特徴とする。

この錠剤では、有効成分を含有する顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）として、有効成分と賦形剤とを含有する顆粒を用いているので、賦形剤により、有効成分を含有する顆粒の粒径、大きさを、容易に変更できる。

これにより、例えば、有効成分を含有する顆粒の粒径や大きさを、その表面に剤皮等を施しやすい粒径や大きさにすることで、錠剤の製造を容易に行える。

また、有効成分を含有する顆粒の粒径や大きさを、その顆粒の機能を最大限引き出すことのできる粒径や大きさにすることができる。

請求項 18 に記載の錠剤は、請求項 16 に記載の錠剤の、有効成分を含有する顆粒が、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒である、ことを特徴とする。

この錠剤は、増量のために用いられている賦形剤中に滑沢剤を含んでいないため、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が生じない。

しかも、この錠剤は、錠剤中に、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒を含んでいるため、基剤マトリックスが、所定の目的の機能を発揮する。

例えば、基剤マトリックスが、持続性を目的としている場合にあっては、この基剤マトリックスにより、この錠剤は、持効性をも合わせ持つことになる。

したがって、例えば、錠剤中に、皮膜が施されていない、有効成分を含む顆粒と、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒とを混在させれば、この錠剤では、錠剤が直ちに崩壊し、錠剤が崩壊した際に、直ちに、皮膜が施されていない有効成分を含む顆粒と、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒とが、錠剤から放出される。皮膜が施されていない顆粒中に含まれる、有効成分は、錠剤が崩壊すれば、直ちに、体内へ吸収される。これにより、この錠剤は、即効性が優れている。

且つ、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒は、例えば、基剤マトリックスが持続性を目的とする場合には、この基剤マトリックスの機能により、この錠剤は、持続性に優れている。

即ち、この錠剤は、即効性と持続性とを合わせ持つ。

この結果、例えば、有効成分が、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤であるような場合には、錠剤中に、皮膜が施されていない、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤を含む顆粒と、基剤マトリックス中に、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤を含む顆粒とを混在させることにより、患者が、服用すれば、患者の疼痛や炎症や発熱を直ちに改善するとともに、鎮痛効果、消炎効果や解熱効果が長く持続する、即効性のある、一日一回錠剤 (once daily tablet)、即ち、クイックアンドスロウリリース錠剤 (Quick & Slow release Tablet) といったような新規な錠剤を実現できる。

請求項 19 に記載の錠剤は、請求項 16 ~ 18 のいずれかに記載の錠剤の、有効成分を含有する顆粒が、有効成分を含有する部分を皮膜で覆った顆粒であることを特徴とする。

この錠剤は、増量のために用いられている賦形剤中に滑沢剤を含んでいないため、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が生じない。

しかも、この錠剤は、錠剤中に、有効成分を含有する顆粒を含んでいるため、有効成分を含有する顆粒の表面に施された皮膜が、所定の目的の機能を発揮する。

例えば、有効成分を含有する顆粒の表面に施された皮膜が、持続性を目的とした皮膜の場合にあっては、この皮膜により、この錠剤は、持効性をも合わせ持つことになる。

したがって、例えば、錠剤中に、皮膜が施されていない、有効成分を含む顆粒と、皮膜を施した、有効成分を含む顆粒とを混在させれば、この錠剤では、錠剤が直ちに崩壊し、錠剤が崩壊した際に、直ちに、皮膜が施されていない有効成分を含む顆粒と、皮膜が施されている有効成分を含む顆粒とが、錠剤から放出される。皮膜が施されていない顆粒中に含まれる、有効成分は、錠剤が崩壊すれば、直ちに、体内へ吸収される。これにより、この錠剤は、即効性が優れている。

且つ、皮膜が施されている有効成分を含む顆粒は、例えば、皮膜が持続性を目的とする皮膜である場合には、この皮膜の機能により、この錠剤は、持続性に優れている。即ち、この錠剤は、即効性と持続性とを合わせ持つ。

この結果、例えば、有効成分が、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤であるような場合には、錠剤中に、皮膜が施されていない、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤を含む顆粒と、皮膜が施された、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤を含む顆粒とを混在させることにより、患者が、服用すれば、患者の疼痛や炎症や発熱を直ちに改善するとともに、鎮痛効果、消炎効果や解熱効果が長く持続する、即効性を有する、一日一回錠剤 (once daily tablet)、即ち、クイックアンドスロウリリース錠剤 (Quick & Slow release Tablet) といったような新規な錠剤を実現できる。

請求項 20 に記載の錠剤は、請求項 16～19 のいずれかに記載の錠剤の滑沢剤の使用量が、一錠剤当たり、0.0001 重量%以上 0.2 重量%以下とされている。

滑沢剤の使用量は、少なければ少ないほど好ましく、より好ましくは、滑沢剤の使用量は、一錠剤当たり、0.0001 重量%以上 0.1 重量%未満である。

この錠剤は、錠剤の表面に、滑沢剤を微量しか存在しないため、崩壊時間が遅延したりすることがない。

請求項 21 に記載の錠剤は、請求項 15～20 のいずれかに記載の錠剤の、錠剤本体の表面に、錠剤本体を分割するための割線を設けた。

この錠剤は、割線を有するので、割線に従って錠剤を容易に分割できる。これにより、患者の体重、年齢等に基づいた、最適な薬剤の投与量を、患者に服用させることができる。

請求項 22 に記載の錠剤は、請求項 15～21 のいずれかに記載の錠剤の、錠剤本体の形状が、異形であることを特徴とする。

この錠剤では、錠剤本体の形状を異形にしているので、この形状により、容易に薬剤を識別できる。このため、臨床の場において、投薬ミスが発生しない。

請求項 23 に記載の錠剤は、請求項 15～22 のいずれかに記載の錠剤の、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 15%以内である、ことを特徴とする。

錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差を、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 15%以内にすることができることは、本発明者等が

実験に基づいて確かめた効果である。

また、本発明者等の実験により、この錠剤は、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差は、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 10 % 以内とすることができ、更には、この錠剤は、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差は、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 7.5 % 以内、更には、7.0 % 以内とすることもできる、ということも明らかになった。

この錠剤は、錠剤本体（素錠）の表面に、滑沢剤が均一に付着しているので、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間にバラツキが少ない。これにより、従来の錠剤では、製造するのが困難であった、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 15 % 以内の錠剤を極めて容易に製造することができる。

更には、従来の錠剤では、製造するのが極めて困難であった、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 10 % 以内の錠剤を容易に製造することができる。

更には、従来の錠剤では、本発明者等の知る限り、製造するのが不可能とされていた、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 7.5 % 以内、更には、7.0 % 以内の錠剤を製造することもできる。

この錠剤は、錠剤本体（素錠）の表面に、滑沢剤が均一に付着しているので、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間にバラツキが少ない。

これにより、錠剤間において、薬剤の効果や効果発現までの時間のばらつきがなくなる。

請求項 24 に記載の錠剤は、請求項 15 ～ 23 のいずれかに記載の錠剤の、滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムであることを特徴とする。

滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを用いると、錠剤中に含まれる滑沢剤の含有量は、マグネシウムを原子吸光度計にて、容易に測定できる。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明を実施するために使用したロータリ型錠剤機の回転テーブルを

中心に、その一部を拡大して概略的に示す構成図である。

図 2 は、図 1 に示す回転テーブルを中心に、その一部を拡大して概略的に示す断面図である。

図 3 は、散布室の構成を中心に示す概略的な図であり、図 3 (a) は、散布室の構成を概略的に示す構成図を、図 3 (b) は、空気脈動波発生装置の構成を例示的に示す構成図である。

図 4 は、空気脈動波の具体例を示す説明図であり、図 4 (a) 及び図 4 (b) に、各々、負圧の空気脈動波の具体例を示す。

図 5 は、散布室の構成を中心に示す概略的な図であり、図 5 (a) は、散布室の構成を概略的に示す構成図を、図 5 (b) は、空気脈動波発生装置の構成を例示的に示す構成図である。

図 6 は、空気脈動波の具体例を示す説明図であり、図 6 (a) 及び図 6 (b) に、各々、正圧の空気脈動波の具体例を示す。

図 7 は、実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図 7 中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

図 8 は、実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図 8 中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

図 9 は、実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図 9 中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

図 10 は、実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図 10 中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

図 11 は、実験例で製造した種々の形状の錠剤を概略的に説明する図であり、図 11 中、左欄に、各々の錠剤の概略的な平面図を、また、右欄に、各々の錠剤の概略的な側面図を示す。

図 12 は、打錠圧力と、製造される錠剤の硬度との相関関係を示すグラフであ

る。

図 13 は、時間と、溶出率との相関関係を示すグラフである。

図 14 は、時間と、溶出率との相関関係を示すグラフである。

図 15 は、ホッパー内に収容された滑沢剤を導管内に定量的に供給する装置（定量フィーダ）を概略的に示す断面図である。

図 16 は、図 15 に示す装置（定量フィーダ）に用いられている弾性体膜の一例を概略的に示す平面図である。

図 17 は、図 15 に示す装置（定量フィーダ）の動作を概略的に説明する説明図である。

図 18 は、図 15 に示す装置（定量フィーダ）に用いられている弾性体膜の他の一例を概略的に示す平面図である。

図 19 は、空気脈動波発生装置の他の一例を概略的に示す断面図である。

図 20 は、錠剤の構成を概略的に説明する説明図であり、図 20 (a) は、マルチプルユニット系の錠剤を説明する説明図、図 20 (b) 及び図 20 (c) は、マルチプルユニット系の錠剤に含まれる顆粒の構成を説明する説明図である。

図 21 は、特公昭 41-11273 号公報に記載の錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

図 22 は、特開昭 56-14098 号公報に記載の従来の錠剤の製造方法を概略的に示す工程図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、図面を参照しながら、本発明について、詳細に説明する。

（発明の実施の形態 1）

発明の実施の形態 1 では、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤を製造する錠剤の製造方法について、図面を参照しながら説明する。

ここでは、ロータリ型錠剤機を用いた場合を例にして、本発明について説明する。

図 1 は、本発明を実施するために使用したロータリ型錠剤機の回転テーブルを

中心に、その一部を拡大して概略的に示す構成図である。

また、図2は、図1に示す回転テーブルを中心に、その一部を拡大して概略的に示す断面図である。

このロータリ型錠剤機Aは、図1及び図2に示すように、回転可能に設けられ、且つ、円周方向に複数の臼1、・・・が設けられた回転テーブル2と、回転テーブル2に設けられた複数の臼1、・・・に対応して設けられた、複数の上杵3、・・・及び下杵4、・・・とを備えている。そして、臼1内に成形材料を充填する位置P2の前段位置P1には、散布室8が設置されており、散布室8には、空気脈動波発生装置7が接続され、且つ、散布室8内には、滑沢剤Lを噴射する噴射用ノズル9が設置された構成となっている。この例では、噴射用ノズル9には、圧縮空気を充填したポンベのような空気源10が接続されており、空気源10より発生させた空気により、噴射用ノズル9より滑沢剤Lが噴霧されるようにしてある。

次に、この装置Aを使用して、錠剤を製造する工程について説明する。

まず、回転テーブル2を所定の速度で回転し、回転テーブル2の回転に伴って、散布室8が設置された位置P1にきた臼1に、空気脈動波発生装置7を駆動して、散布室8内に空気脈動波を発生させるとともに、噴射用ノズル9から滑沢剤Lを噴霧して、臼1の表面（内周面）1s、上杵3の表面（下端面）3s、及び、下杵4の表面（上端面）4sに滑沢剤Lを塗布する。

次に、回転テーブル2の回転に伴って、臼1内に成形材料mを充填する位置P2にきた臼1に成形材料mを充填し、余分な成形材料mをすりきりした後、成形材料mが充填された臼1が、成形材料mを圧縮して錠剤を製造する位置P3にきたときに、表面（下端面）3sに滑沢剤Lが塗布された上杵3と、表面（上端面）4sに滑沢剤Lが塗布された下杵4とにより、成形材料mを圧縮して錠剤を製造し、更に、臼1が、位置P4にきた時に、臼1内から錠剤Tを排出して、錠剤を製造する。

図3（a）は、散布室8の構成を中心に示す概略的な構成図であり、図3（b）は、空気脈動波発生装置7を例示的に示す構成図である。

この例では、空気脈動波発生装置7は、導管13を介して散布室8に接続され

ている。

また、図3 (b) 中、71はブロアーを、72は円筒型の筒体を、73は筒体72内に回転軸74を中心にして、回転可能に、且つ、筒体72内を2分割するように設けられた弁体を、各々示す。筒体72の側面には、所定の位置に、導管13と、ブロアー71に連結される導管14とが接続されている。そして、弁体73は、弁体回転制御装置 (図示せず。) により、所望の回転速度で回転できるようになっている。

ブロアー71を所定の回転数で回転させるとともに、弁体73を所定の回転速度で回転すると、図3 (b) 中、弁体73が、実線で示される位置にある時は、散布室8とブロアー71とが連通状態になり、また、弁体73が、想像線で示される位置にある時は、散布室8とブロアー71との間が弁体73により遮断された状態になり、例えば、図4 (a) に示すような、山が大気圧で、谷が負の圧力の空気脈動波を散布室8内に発生させたり、また、図4 (b) に示すような、山と谷とがともに負の圧力の空気脈動波を散布室8内に発生させることができる。

ここで、「負の圧力」とは、散布室8内の圧力が、散布室8外の圧力より低くなっていることを意味する。

散布室8内に、図4 (a) または図4 (b) に示すような、空気脈動波を発生した状態で、噴射用ノズル9より滑沢剤Lを噴霧すると、噴霧された滑沢剤Lは、空気脈動波により拡散し、散布室8内に収容された臼1の表面 (内周面) 1s、散布室8内に収容された臼1に対応して設けられた上杵3の表面 (下端面) 3sや、及び、下杵4の表面 (上端面) 4sに均一に塗布される。

のみならず、臼1の表面 (内周面) 1s、上杵3の表面 (下端面) 3sや、及び、下杵4の表面 (上端面) 4sに均一に滑沢剤Lを塗布できるように、散布室8内に噴霧する滑沢剤Lの噴霧量は、有効成分の種類、賦形剤の種類、滑沢剤の種類にかかわらず、極めて、微量であっても、成形材料mが、打錠機Aの臼1、上杵3及び下杵4にスティッキング等するのを防止できる。このため、一回の打錠に用いる滑沢剤Lの噴霧量を、極めて少なくすることができるようになる。

この製造方法では、この効果を利用して、散布室8内に噴霧する滑沢剤Lの噴霧量を極めて少なくした点に特徴があり、散布室8内に噴霧する滑沢剤Lの噴霧

量を、一錠剤の重量当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下となるように調整している。更には、散布室8内に噴霧する滑沢剤Lの噴霧量を、一錠剤の重量当り、0.0001重量%以上0.1重量%未満となるように調整してもよい。

この製造方法に従えば、製造される錠剤Tは、その表面にのみ、臼1の表面（内周面）1s、上杵3の表面（下端面）3s及び下杵4の表面（上端面）4sに塗布されていた滑沢剤Lの一部が付着しているだけで、製造される錠剤Tの表面に、滑沢剤Lが極めて微量しか存在せず、錠剤Tの内部には、滑沢剤Lを殆ど含まない。このため、製造される錠剤Tは、従来の製造方法により製造された錠剤に比べ、錠剤T中に含まれる滑沢剤Lの使用量が著しく少ないので、従来の錠剤に見られたような滑沢剤Lの撥水性が原因して錠剤Tの崩壊時間が遅延するという問題が一切生じない。

また、成形材料m中には、滑沢剤Lが含まれていないため、滑沢剤Lを含んだ成形材料を打錠する場合に比べ、低い打錠圧（具体的には、1トン（ton）/cm²未満の打錠圧）を用いて、打錠しても、製造される錠剤Tは、実用レベルの硬度を有する。

従って、この錠剤の製造方法に従って製造される錠剤（素錠）Tは、裸錠として用いれば、速崩壊錠となるので、口腔内速崩壊錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤Tが崩壊することが要求される錠剤として適している。

また、錠剤Tの表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶けるので、目的の部位で溶ける錠剤を製造することができる。

また、この錠剤T中に、例えば、有効成分を含有する顆粒として、有効成分を含有する顆粒の表面に皮膜が施されたものを含ませた場合、この錠剤Tは、低圧で成形（打錠）できるため、圧縮成形時（打錠時）に、有効成分を含有する顆粒の表面に施された皮膜が破壊されない。これにより、有効成分を含有する顆粒の表面に施された皮膜が、所定の目的の機能を発揮する。

従って、例えば、有効成分を含有する顆粒の表面に施された皮膜が、持続性を目的とした皮膜の場合にあっては、この皮膜により、この錠剤は、持効性をも合

わせ持つことになる。

また、例えば、錠剤T中に、皮膜が施されていない、有効成分を含む顆粒と、皮膜を施した、有効成分を含む顆粒とを混在させれば、この錠剤Tでは、錠剤が直ちに崩壊し、錠剤Tが崩壊した際に、直ちに、皮膜が施されていない有効成分を含む顆粒と、皮膜が施されている有効成分を含む顆粒とが、錠剤Tから放出される。皮膜が施されていない顆粒中に含まれる、有効成分は、錠剤が崩壊すれば、直ちに、体内へ吸収される。これにより、この錠剤Tは、即効性が優れている。

且つ、皮膜が施されている有効成分を含む顆粒は、例えば、皮膜が持続性を目的とする皮膜である場合には、この皮膜の機能により、この錠剤は、持続性に優れている。

即ち、この錠剤は、即効性と持続性とを合わせ持つ。

より具体的に、例えば、有効成分が、鎮痛薬（塩酸モルヒネ等）、鎮痛消炎剤（インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム等）又は解熱剤（スルピリン等）である場合を例にして説明すれば、錠剤T中に、皮膜が施されていない、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤を含む顆粒と、皮膜が施された、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤を含む顆粒とを混在させることにより、患者が、服用すれば、患者の疼痛や炎症や発熱を直ちに改善するとともに、鎮痛効果、消炎効果や解熱効果が長く持続する、即効性を有する、一日一回錠剤（once daily tablet）、即ち、クイックアンドスロウリリース錠剤（Quick & Slow release Tablet）といったような新規な錠剤を実現できる。

また、この錠剤T中に、例えば、有効成分を含有する顆粒として、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒を含ませた場合、この錠剤Tは、低圧で成形（打錠）できるため、圧縮成形時（打錠時）に、基剤マトリックスの機能が失われることがない。これにより、基剤マトリックスが、所定の目的の機能を発揮する。

また、例えば、錠剤T中に、皮膜が施されていない、有効成分を含む顆粒と、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒とを混在させれば、この錠剤Tは、直ちに崩壊し、その際に、直ちに、皮膜が施されていない有効成分を含む顆粒と、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒とが、放出され

る。皮膜が施されていない顆粒中に含まれる、有効成分は、錠剤Tが崩壊すれば、直ちに、体内へ吸収される。これにより、この錠剤Tは、即効性が優れている。

且つ、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒は、例えば、基剤マトリックスが持続性を目的とする皮膜である場合には、この基剤マトリックスの機能により、この錠剤Tは、持続性に優れている。

即ち、この錠剤Tは、即効性と持続性とを合わせ持つ。

より具体的に、例えば、有効成分が、鎮痛薬（塩酸モルヒネ等）、鎮痛消炎剤（インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム等）又は解熱剤（スルピリン等）である場合を例にして説明すれば、錠剤T中に、皮膜が施されていない、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤を含む顆粒と、基剤マトリックス中に、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤を含有させている顆粒とを混在させることにより、患者が、服用すれば、患者の疼痛や炎症や発熱を直ちに改善するとともに、鎮痛効果、消炎効果や解熱効果が長く持続する、即効性を有する、一日一回錠剤（once daily tablet）、即ち、クイックアンドスロウリリース錠剤（Quick & Slow release Tablet）といったような新規な錠剤を実現できる。

尚、散布室8内に噴霧する滑沢剤Lの噴霧量は、成形材料mが、打錠機Aの臼1、上杵3及び下杵4にスティッキング等するのを防止できる限り少ない方が好ましく、打錠された錠剤の崩壊時間が延長したり、硬度が低下したりするのを防止するためには、打錠する成形材料の性質等によって異なるが、一錠剤の重量当り、0.0001重量%以上0.2重量%以下が好ましい。また、実験によれば、滑沢剤Lの量を、一錠剤の重量当り0.001重量%以上0.1重量%未満としても、製造される錠剤Tに、スティッキング等の打錠障害を生じることもなく、連続打錠することができることも、明らかになった。

また、以上の方法により製造された錠剤は、錠剤本体（素錠）Tの表面に、滑沢剤Lが均一に塗布されているので、錠剤間において、崩壊時間又は有効成分の溶出時間にバラツキが少ない。

これにより、錠剤（素錠）T間において、薬剤の効果や効果発現までの時間のばらつきがなくなる。

次に、具体的な実験データを示す。

(実験例 1)

流動層造粒法により、表 1 に、その処方を示す粉体に、ポリビニルアルコールを噴霧して、粒子を成長させて、所定の径の造粒物を製造し、次に、28号金網を使用して、得られた造粒物を整粒した。次に、図 1 に示した、空気脈動波発生装置 7 を備えるロータリ型錠剤機 A を使用して、整粒した造粒物を 130 mg/錠となるように、直径が、7 mm の杵臼セットを用いて、1 分間に回転テーブル 2 を 30 回転させる速度で、連続打錠した。

滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用し、散布室内に噴霧するステアリン酸マグネシウムの使用量を、製造される一錠剤当りに含まれる滑沢剤の重量%が、0.03 重量%となるように、図 3 (a) に示す噴射用ノズル 9 から噴霧させる空気のと、空気脈動波発生装置 7 の回転数及び吸引量を調整した。

より具体的には、特に限定されることはないものの、この実験では、空気脈動波として、周波数が、1 Hz 以上 10 Hz 以下のものであって、外気圧に対して、谷が 10%~5% 程度低く、山が、外気圧と同じか、やや低い圧となるものを使用した。

尚、流動層造粒機としては、グラット社製 WSG 15 型を使用し、打錠機の本体としては、畑製作所製 HATA HT-X 20 を使用した。

表 1

配合成分	重量%
レボドパ (日局)	9.0
乳糖	57.5
トウモロコシデンプン	28.5
ポリビニルアルコール	5.0
合計	100.0

(比較例 1)

実験例 1 と同様にして製造した顆粒に、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用し、一錠剤の全重量に対し、ステアリン酸マグネシウムが、0.03 重量%となるように添加し、V型混合機を用いて良く混合した後、この成形材料を 130 mg/錠剤となるように、直径が 7 mm の杵臼セットを用いて、1 分間に回転テーブルを 30 回転させる速度で、内部滑沢法により、打錠したが、打錠用粉体が、杵や臼に付着して、連続して、錠剤を打錠することができなかった。

そこで、これを解決するため、実験例 1 と同様にして製造した顆粒に、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用し、一錠剤の全重量に対し、ステアリン酸マグネシウムが、0.8 重量%となるように添加し、V型混合機を用いて良く混合した後、この成形材料を 130 mg/錠剤となるように、直径が 7 mm の杵臼セットを用いて、1 分間に回転テーブルを 30 回転させる速度で、内部滑沢法により、連続打錠を試みた。

しかしながら、この方法では、打錠用粉体が、杵や臼に付着して、連続して、錠剤を連続打錠するのが困難であった。

尚、打錠機としては、畑製作所製 H A T A H T-X 20 を使用した。

(比較例 2)

実験例 1 と同様にして製造した顆粒を用いて、この成形材料を 130 mg/錠剤となるように、実験例 1 と同様の、直径が 7 mm の杵臼セットを用い、この杵臼セットの杵 3、4 の表面 3 s、4 s 及び臼 1 の表面 1 s に、特公昭 41-11273 号公報に記載の方法にしたがって、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用して、製造される一錠剤当りに対し、滑沢剤の重量%が、0.03 重量%となる量を付着させ、しかる後に、1 分間に回転テーブルを 30 回転させる速度で、連続して、錠剤を打錠した。

打錠機としては、畑製作所製 H A T A H T-X 20 を使用した。

次に、実験例 1、比較例 1 及び比較例 2 で得られた 3 種の錠剤を、各々、日本薬局方に準じた崩壊試験を所定の検体数 (N=5) で行った。

結果を表 2 に示す。

表 2

	打錠圧 (ton/cm ²)	硬度 (kg)	崩壊時間 (分) (n = 5)
			平均値 (標準偏差)
実験例 1	0.7	9	6.0 (±0.2)
比較例 1	0.7	6	10.2 (±0.9)
比較例 2	0.7	9	8.0 (±0.6)

表 2 より、実験例 1 は、比較例 1 に比べ、硬度が高く、崩壊時間が短く、また、崩壊時間のバラツキも小さいことが、明らかとなった。

また、実験例 1 は、比較例 2 とは、硬度は同様ではあるものの、崩壊時間が短く、また、崩壊時間のバラツキも小さいことが、明らかとなった。

また、この結果より、図 1 に示したような空気脈動波発生装置 7 を備えるロータリ型錠剤機 A を使用した場合、打錠圧は、0.7 トン (ton) / cm² で、製造される錠剤に実用的な硬度が得られることが判った。

また、この結果により、実験例 1 は、錠剤の表面に、滑沢剤が均一に塗布されていることが明らかになった。

尚、実験例 1 の錠剤の崩壊時間の標準偏差は、0.2 であり、いずれの錠剤も、崩壊時間は、平均崩壊時間の 7 % 以内であった。

以上の実験により、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差を極めて容易に、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 15 % 以内とすることができることが明らかになった。

また、この実験により、この錠剤は、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差は、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 10 % 以内とすることができ、更には、この錠剤は、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差を、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 7.0 % 以内とすることもできることが明らかになった。

これにより、錠剤間で、崩壊時間や、有効成分の溶出時間にバラツキが殆ど無い錠剤を容易に製造できることが、明らかになった。

尚、上記発明の実施の形態 1 では、空気脈動波発生装置 7 として、図 3 (b) に示したような装置を用いた例を示したが、これは、単に、例示であって、空気脈動波発生装置 7 としては、種々のものを用いることができる。例えば、導管 13 の終端にブロアー 71 を接続するとともに、導管 13 の途中に、導管 13 を開閉する電磁弁を設け、ブロアー 71 を所定の回転数で回転させて吸引するとともに、電磁弁により、導管を所定の周期で開閉してもよく、また、導管 13 の終端にブロアー 71 を接続し、ブロアー 71 を所定の周期で速く回転させたり、遅く回転させるようにして、散布室 8 内の空気を所定の周期で、強く吸引したり弱く吸引したりしてもよい。

また、上記した例では、散布室 8 内に、図 4 (a) または図 4 (b) に示すような、空気脈動波を発生させた例を示したが、図 5 に示すような装置を構成し、散布室 8 内に図 6 (a) または図 6 (b) に示すような空気脈動波を発生させるようにしてもよい。即ち、図 5 に示す例では、図 5 (a) に示すように、導管 13 の終端に、空気脈動波発生装置 7A を接続し、導管 13 の途中に、滑沢剤 L を貯留したホッパー 15 を接続し、ホッパー 15 には、圧縮空気が充填されたポンプ等の圧縮空気発生手段 16 を接続している。尚、図 5 (a) 中、17 で示す装置は、必要により設けられるブロアーを示しており、ブロアー 17 を駆動させると、散布室 8 内の空気を吸引し、散布室 8 内に送り込まれた空気脈動波及び滑沢剤 L が散布室 8 から排出が促されるようになっている。

図 5 に示すような装置では、散布室 8 に、正圧の空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧するノズル手段を設ければよいので、散布室 8 の構成を簡単な構成にすることができる。

空気脈動波発生装置 7A は、図 5 (b) に示すように、ブロアー 71 と、導管 13 のブロアー 71 とホッパー 15 が接続される位置との間に接続された円筒型の筒体 72 と、筒体 72 内に回転軸 74 を中心にして、回転可能に、且つ、筒体 72 内を 2 分割するように設けられた弁体 73 とを備える。筒体 72 の側面には、所定の位置に、導管 13 と、ブロアー 71 に連結される導管 14 とが接続されて

いる。そして、弁体 73 は、弁体回転制御装置（図示せず。）により、所望の回転速度で回転できるようになっている。

ブロアー 71 を所定の回転数で回転させて、散布室 8 へ送風するとともに、弁体 73 を所定の回転速度で回転すると、図 5 (b) 中、弁体 73 が、実線で示される位置にある時は、散布室 8 とブロアー 71 とが連通状態になり、また、弁体 73 が、想像線で示される位置にある時は、散布室 8 とブロアー 71 との間が弁体 73 により遮断された状態になり、例えば、図 6 (a) に示すような、山が正の圧力で、谷が大気圧の空気脈動波を散布室 8 内に発生させたり、また、図 6 (b) に示すような、山と谷とがともに正の圧力の空気脈動波を散布室 8 内に発生させてもよい。そして、この状態を維持しつつ、圧縮空気発生手段 16 を駆動させて、ホッパー 15 内に収容された滑沢剤 L を導管 13 へ送りだし、空気脈動波の流れに乗せて、所定量の滑沢剤 L を散布室 8 内へ送り込むようにしてもよい。

ここで、正の圧力とは、散布室 8 内の圧力が、散布室 8 外の圧力より高くなっていることを意味する。

また、導管 13 の終端にブロアー 71 を接続するとともに、導管 13 の途中に、導管 13 を開閉する電磁弁を設け、ブロアー 71 を所定の回転数で回転させて散布室 8 へ空気を送風するとともに、電磁弁により、導管を所定の周期で開閉させて、空気脈動波を散布室 8 内及び導管 13 内に発生させ、この状態を維持しつつ、圧縮空気発生手段 16 を駆動させて、ホッパー 15 内に収容された滑沢剤 L を導管 13 へ送りだし、空気脈動波の流れに乗せて、所定量の滑沢剤 L を散布室 8 内へ送り込むようにしてもよく、また、導管 13 の終端にブロアー 71 を接続し、ブロアー 71 を所定の周期で速く回転させたり、遅く回転させるようにして、散布室 8 内の空気を所定の周期で、散布室 8 へ空気を強く送風したり弱く送風し、空気脈動波を散布室 8 内及び導管 13 内に発生させ、この状態を維持しつつ、圧縮空気発生手段 16 を駆動させて、ホッパー 15 内に収容された滑沢剤 L を導管 13 へ送りだし、空気脈動波の流れに乗せて、所定量の滑沢剤 L を散布室 8 内へ送り込むようにしてもよい。

尚、図 6 (a) または図 6 (b) に示すような空気脈動波を用いる場合は、特に限定されることはないが、例えば、そのような空気脈動波として、周波数が、

1 Hz 以上 10 Hz 以下のものであって、外気圧に対して、山が 10%～5%程度高く、山が、外気圧と同じか、やや高い圧となるものを使用すれば、上記の実験例 1 と同様の効果が得られる（発明の実施の形態 2、3 についても同様である）。

（発明の実施の形態 2）

ここでは、ロータリ型錠剤機 A の臼 1、上杵 3 及び下杵 4 として、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤の雌型を構成する杵及び臼を使用して種々の形状の錠剤を製造した例を説明する。

（実験例 2）

外部滑沢式打錠機 A の臼 1、上杵 3 及び下杵 4 として、図 7～図 11 の各々に示す形状を有する錠剤の雌型を構成するものを使用して、図 7～図 11 の各々に示す形状を有する錠剤を製造した。

より詳しく説明すると、通常の流動層造粒法により、グリブゾールと、マンニトールとを、7：3 の比率で混合し、ポリビニルアルコールを噴霧して、所定の粒径及び所定の粒度分布を有する顆粒を製造した後、28 号金網を使用して、得られた顆粒を整粒した。

次に、図 7～図 11 の各々に示す錠剤の雌型を構成する杵と臼とを用い、杵 3、4 と臼 1 とを散布室 8 内に収容し、散布室 8 内に、図 4（a）に示すような空気脈動波を発生させて、杵 3、4 の表面 3 s、4 s 及び臼 1 の表面 1 s に、滑沢剤 L として、ステアリン酸マグネシウムを塗布し、杵 3、4 及び臼 1 の表面 1 s に、ステアリン酸マグネシウムが塗布された、杵 3、4 及び臼 1 を用いて、顆粒を、1 分間に回転テーブル 1 を 30 回、回転させる速度で、連続して、打錠した。

滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを使用し、散布室内に噴霧するステアリン酸マグネシウムの使用量を、製造される一錠剤当りに含まれる滑沢剤の重量%が、0.03 重量%となるように、図 3（a）に示す噴射用ノズル 9 から噴霧させる空気のと、空気脈動波発生装置 7 の回転数及び吸引量を調整した。

より具体的には、特に限定されることはないものの、この実験では、空気脈動波として、周波数が、1 Hz 以上 10 Hz 以下のものであって、外気圧に対して、谷が 10%～5%程度低く、山が、外気圧と同じか、やや低い圧となるものを使用した。

尚、流動層造粒機としては、グラット社製WSG15型を使用し、打錠機の本体としては、畑製作所HATA HT-X20を使用した。

ここに、図7(a)に示す錠剤は、一般に、フラット プレイン (FLAT PLAIN) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図7(b)に示す錠剤は、一般に、シャロウ コンケーブ プレイン (SHALLOW CONCAVE PLAIN) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図7(c)に示す錠剤は、一般に、ノーマル コンケーブ プレイン (NORMAL CONCAVE PLAIN) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図7(d)に示す錠剤は、一般に、ディープ コンケーブ プレイン (DEEP CONCAVE PLAIN) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図7(e)に示す錠剤は、一般に、ボール又はビル (BALL OR PILL) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、又、図7(f)に示す錠剤は、一般に、フラット ビベリッド エッジ (FLAT BEVELLED EDGE) と呼ばれる円形状の錠剤を示している。

また、図8(a)に示す錠剤は、一般に、ダブル ラディアス (DOUBLE RADIUS) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図8(b)に示す錠剤は、一般に、ビベル アンド コンケーブ (BEVEL AND CONCAVE) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図8(c)に示す錠剤は、一般に、ディンプル (DIMPLE) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図8(d)に示す錠剤は、一般に、リング (RING) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、図8(e)に示す錠剤は、一般に、リム (RIM) と呼ばれる円形状の錠剤を示し、又、図8(f)に示す錠剤は、一般に、カプセル (CAPSULE) と呼ばれるカプセル形状の錠剤を示している。

また、図9(a)に示す錠剤は、一般に、オーバル (OVAL) と呼ばれる楕円形状の錠剤を示し、図9(b)に示す錠剤は、一般に、エリプス (ELLIPSE) と呼ばれる楕円形状の錠剤を示し、図9(c)に示す錠剤は、一般に、スクエア (SQUARE) と呼ばれる四角形状の錠剤を示し、図9(d)に示す錠剤は、一般に、トライアングル (TRIANGLE) と呼ばれる三角形形状の錠剤を示し、図9(e)に示す錠剤は、一般に、ペンタゴン (PENTAGON) と呼ばれる五角形状の錠剤を示し、又、図9(f)に示す錠剤は、一般に、ヘキサ

ゴン (HEXAGON) と呼ばれる六角形状の錠剤を示している。

また、図10 (a) に示す錠剤は、一般に、ヘプタゴン (HEPTAGON) と呼ばれる七角形状の錠剤を示し、図10 (b) に示す錠剤は、一般に、オクタゴン (OCTAGON) と呼ばれる八角形状の錠剤を示し、図10 (c) に示す錠剤は、一般に、ダイヤモンド (DIAMOND) と呼ばれるダイヤモンド形状の錠剤を示し、図10 (d) に示す錠剤は、一般に、ピロウ又はバレル (PILLOW OR BARREL) と呼ばれる枕形状の錠剤を示し、図10 (e) に示す錠剤は、一般に、レクタングル (RECTANGLE) と呼ばれる方形状の錠剤を示し、又、図10 (f) に示す錠剤は、一般に、アーモンド (ALMOND) と呼ばれるアーモンド形状の錠剤を示している。

また、図11 (a) に示す錠剤は、一般に、アロウヘッド (ARROW HEAD) と呼ばれる鏃形状の錠剤を示し、図11 (b) に示す錠剤は、一般に、バレット (BULLET) と呼ばれる砲弾形状の錠剤を示し、図11 (c) に示す錠剤は、一般に、ハーフムーン (HALF MOON) と呼ばれる半月形状の錠剤を示し、図11 (d) に示す錠剤は、一般に、シェルド (SHELD) と呼ばれる貝殻形状の錠剤を示し、図11 (e) に示す錠剤は、一般に、ハート (HEART) と呼ばれるハート形状の錠剤を示し、又、図11 (f) に示す錠剤は、一般に、スター (STAR) と呼ばれる星形状の錠剤を示している。

(比較例3)

実験例2と同様にして製造した顆粒に、滑沢剤Lとして、ステアリン酸マグネシウムを使用し、1錠剤の全重量に対し、ステアリン酸マグネシウムが、1.0重量%となるように添加し、V型混合機を用いて良く混合した後、実験例1で用いた杵3、4と臼1とを用い、内部滑沢法により、滑沢剤Lとして、ステアリン酸マグネシウムを均一に混練した顆粒を、1分間に回転テーブル1を30回、回転させる速度で、連続して、打錠した。

尚、流動層造粒機としては、グラット社製WSG15型を使用し、打錠機の本体としては、畑製作所HATA HT-X20を使用した。

実験例2及び比較例3の各々について、図7～図11の各々に示す錠剤の雌型を構成する杵と臼とを各々用い、5時間、連続打錠し、経時的に、得られた錠剤

をサンプリングし、製造された錠剤の表面の滑らかさから、スティッキングを生じるまでの時間を判定した所、実験例 2 では、5 時間後でも、スティッキングを生じなかったのに対し、比較例 3 は、1 時間後で、既に、スティッキングを生じ、不良品が発生することが、明らかになった。

以上の結果から、本発明に係る錠剤の製造方法は、円形錠剤を製造する場合のみならず、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤を製造する際にも、好適に用いることができることが、明らかになった。

また、刻印や割線を有する錠剤についても、実験例 2 及び比較例 3 の各々と同様の実験を行った。その結果、外部滑沢式打錠機 A を用い、杵 3、4 と臼 1 とを散布室 8 内に収容し、散布室 8 内に、図 4 (a) に示すような空気脈動波を発生させて、杵 3、4 の表面 3 s、4 s 及び臼 1 の表面 1 s に、滑沢剤 L として、ステアリン酸マグネシウムを塗布し、このステアリン酸マグネシウムが塗布された、杵 3、4 及び臼 1 を用いて、顆粒を、連続して打錠した場合の方が、内部滑沢法により、滑沢剤 L として、ステアリン酸マグネシウムを均一に混練した顆粒を、連続して打錠した場合に比べ、製造される、刻印や割線を有する錠剤にスティッキングを生じ難いことが、明らかになった。

(発明の実施の形態 3)

ここでは、上記発明の実施の形態 1 に示すロータリ打錠機 A を用いて、有効成分を含む顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）を含有する錠剤（マルチプルユニット錠）を製造した例を示す。

(表面に皮膜が形成された顆粒の製造)

1) 参考例 1 (有効成分として、テオフィリンを含有する徐放性マイクロカプセル顆粒の製造)

まず、遠心流動コーティング装置 (CF-360 型、フロイント産業社製) を用いて、核粒子として、球形造粒結晶セルロース (商品名: セルフィア、旭化成製) 900 g にテオフィリン 50 g、とうもろこしでんぷん 25 g、粉糖 25 g の混合物を定量供給装置より、質量流速 10 g/分 (min) の割合で、添加しながら、ヒドロキシプロピルセルロース (商品名: HPC-L、日本曹達社製) 5 g を溶解したエタノール溶液 100 g を質量流速 5 g/分 (min) の割合で

スプレーし、練合—造粒した後、顆粒を取り出し、60℃で1時間(hr)、静置乾燥して、素顆粒を得た。

次に、以上により製造した、この素顆粒1.0kgを遠心流動コーティング装置に入れ、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー（商品名：Eudragit RS、Röhm Pharma社製）100gを溶解したエタノール溶液2000gを噴霧コーティングした後、60℃で12時間、通風乾燥して、徐放性マイクロカプセル顆粒を得た（以下、以上により製造した徐放性マイクロカプセル顆粒を参考例1という）。

2) 参考例2（腸溶解性皮膜を形成したマイクロカプセルの製造）

参考例1で得た素顆粒1.0kgを、遠心流動コーティング装置（CF-360型、フロイント産業社製）に入れ、50メッシュ乳糖（商品名：DMV-50M、Pharmatose社製）300gに、乾燥固体基準で、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー（商品名：Eudragit RS、Röhm Pharma社製）180g、トリアセチン（有機合成薬品工業社製）18g、タルク90gからなる水分散液1500mlを毎分6mlの割合でスプレーしながら60%まで成膜したのち、60℃で12時間(hr)、通風乾燥して腸溶解性マイクロカプセルを得た（以下、以上により製造した腸溶解性マイクロカプセル顆粒を参考例2という）。

（実験例3）

参考例1の徐放性マイクロカプセル顆粒1kgに直打用乳糖（商品名：タブレットース、太陽化学社製）700g、結晶セルロース（商品名：Avicel PH101、旭化成社製）300gを混合して打錠用顆粒を得た。

次に、上杵3として、割線入り平杵を用いて、打錠圧力を、各々、500kg/パンチ(Punch)、1000kg/パンチ(Punch)、1500kg/パンチ(Punch)にて、空気脈動波を散布室8に発生させた状態で、乾式で、滑沢剤Lとしてステアリン酸マグネシウム（堺化学社製）を、噴霧して、臼1の表面（内周面）1s、上杵3の表面（下端面）3s、下杵4の表面（上端面）4sに滑沢剤を均一に塗布した状態で、打錠用顆粒を打錠して、割線入り徐放性マイクロカプセル錠（マルチプルユニット錠）を得た。

この割線入り徐放性マイクロカプセル錠（マルチプルユニット錠）に含まれるステアリン酸マグネシウムの含有量を、マグネシウムを原子吸光光度計により測定することにより調べた所、この割線入り徐放性マイクロカプセル錠（マルチプルユニット錠）に含まれるステアリン酸マグネシウムの含有量は、0.07重量％であった。

尚、この実験では、空気脈動波として、周波数が、1 Hz以上10 Hz以下のものであって、外気圧に対して、谷が10％～5％程度低く、山が、外気圧と同じか、やや低い圧となるものを使用した。

（実験例4）

参考例2の腸溶解性マイクロカプセル500gに直打用乳糖350g、結晶セルロース150gを混合して打錠用顆粒を得た。

次に、発明の実施の形態1で示す、ロータリ式打錠機Aを用い、上杵3として、割線入り平杵を用いて、打錠圧力を、各々、500kg／パンチ（Punch）、1000kg／パンチ（Punch）、1500kg／パンチ（Punch）にて、空気脈動波を散布室8に発生させた状態で、乾式で、滑沢剤Lとしてステアリン酸マグネシウム（堺化学社製）を、噴霧して、臼1の表面（内周面）1s、上杵3の表面（下端面）3s、下杵4の表面（上端面）4sに滑沢剤を均一に塗布した状態で、打錠用顆粒を打錠して、割線入り腸溶解性マイクロカプセル錠（マルチプルユニット錠）を得た。

尚、この実験では、空気脈動波として、周波数が、1 Hz以上10 Hz以下のものであって、外気圧に対して、谷が10％～5％程度低く、山が、外気圧と同じか、やや低い圧となるものを使用した。

比較例4及び比較例5は、従来の内部滑沢法により、割線入り徐放性マイクロカプセル錠（マルチプルユニット錠）を製造した例を示す。

（比較例4）

参考例1の徐放性マイクロカプセル顆粒1kgに直打用乳糖700g、結晶セルロース280g、滑沢剤Lとして、ステアリン酸マグネシウム20gを混合して打錠用顆粒を得た。

次に、割線入り平杵を用いて、500kg／パンチ（Punch）、1000

kg/パンチ (Punch)、1500kg/パンチ (Punch) にて、打錠して、割線入り徐放性マイクロカプセル錠 (マルチプルユニット錠) を得た。

(比較例 5)

参考例 2 の腸溶解性マイクロカプセル顆粒 1 kg に直打用乳糖 700 g、結晶セルロース 280 g、滑沢剤 L としてステアリン酸マグネシウム 20 g を混合して打錠用顆粒を得た。

次に、割線入り平杵を用いて、500kg/パンチ (Punch)、1000kg/パンチ (Punch)、1500kg/パンチ (Punch) にて、打錠して、割線入り徐放性マイクロカプセル錠を得た。

(比較例 6)

比較例 6 では、従来の内部滑沢法により、割線入り徐放性マイクロカプセル錠 (シングルユニット錠) を製造した。

即ち、テオフィリン 25 g、直打用乳糖 700 g、結晶セルロース 265 g、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 10 g を混合して打錠用顆粒を得た。

次に、割線入り平杵を用いて、500kg/パンチ (Punch)、1000kg/パンチ (Punch)、1500kg/パンチ (Punch) にて、打錠して、割線入り素錠を得た。

次に、この素錠 1000 g にエチルセルロース (商品名: エトセル、Dow Chem. 社製) 100 g を分散させたエタノール分散液 2000 g をスプレーコーティングして、割線入り徐放性シングルユニット錠を得た。

次に、実験例 3、4 及び比較例 4、5 の錠剤の各々について、打錠圧力と錠剤硬度の関係を検討した。

(打錠圧力と錠剤硬度の関係)

実験例 3、4 及び比較例 4、5 の錠剤の各々について、錠剤硬度測定器 (機種名: TH203CP、富山産業社製) を用いて、機械的強度 (硬度) を測定した。

結果を、表 3 及び図 12 に示す。

表 3

打錠圧力 (kg/Punch)	硬度			
	実験例 3	実験例 4	比較例 4	比較例 5
500	5.0	5.5	2.0	2.0
1000	10.0	11.0	4.5	5.0
1500	14.0	15.0	9.0	9.5

表 3 及び図 12 の結果より、比較例 4 及び比較例 5 では、実用的な硬度（一般に、3.7 kg～7.0 kg の圧力で壊れる位の硬さは必要とされている。）を有する錠剤を得るには 1000 kg/パンチ（Punch）以上の打錠圧力が必要であるのに対し、実験例 3、4 によれば、500 kg/パンチ（Punch）の打錠圧力においても、十分な硬度が得られていることが判った。

この結果より、本発明によれば、従来法よりも低圧で実用的な硬度を有した錠剤の製造が可能であることが、明らかになった。

（溶出試験）

実験例 3 及び実験例 4 で、500 kg/パンチ（Punch）の打錠圧力で製造した錠剤（以下、各々、実験例 5、実験例 6 という。）と、比較例 4 及び比較例 5 で、1000 kg/パンチ（Punch）の打錠圧力で打錠した錠剤（以下、各々、比較例 7、比較例 8 という。）を溶出試験用試料として使用した。

溶出試験は、日本薬局方第 11 版の溶出試験法に記載の回転バスケット法に従い、試料を最初の 2 時間は日本薬局方第 1 液にて溶出率を求め、2 時間後に引き上げて同じく第 2 液に移し、再び溶出率を求めた。

結果を、表 4 及び図 13 に示す。

表 4

溶出時間 (hr)	実験例 5	比較例 7	参考例 1	実験例 6	比較例 8	参考例 2
0	0	0	0	0	0	0
0.25	5	15	5	0	30	0
0.50	12	40	10	0	70	0
0.75	15	65	15	0	95	0
1.00	22	80	20	0	100	0
1.50	30	95	30	0	100	0
2.00	41	100	40	2	100	1
2.50	51	100	50	55	100	60
3.00	61	100	60	100	100	100
4.00	82	100	80	100	100	100
5.00	100	100	100	100	100	100

表 4 及び図 13 の結果より、実験例 5 及び実験例 6 の錠剤の各々は、徐放性マイクロカプセル顆粒（参考例 1）、腸溶解性マイクロカプセル顆粒（参考例 2）の各々と同様の溶出挙動を示すことが判った。上記した、打錠圧力と錠剤硬度の関係と、この実験結果とにより、実験例 5 及び実験例 6 では、低い打錠圧で打錠できる結果、打錠の際に、マイクロカプセル顆粒の表面に形成した皮膜に破損が起きていないことが、明らかになった。一方、比較例 7 及び比較例 8 の錠剤は、各々、徐放性機能、腸溶解性機能を喪失していることが判った。

（分割錠の溶出試験）

次に、実験例 5 及び実験例 6 の錠剤を 2 分割した錠剤と比較例 6 で得た錠剤を 2 分割した錠剤を溶出試験用試料として、上記した溶出試験と同様の方法にて、溶出率を求めた。

結果を、表 5 及び図 14 に示す。

表 5

溶出時間 (h r)	実験例 5	実験例 5 (分割)	実験例 6	実験例 6 (分割)	比較例 6	比較例 6 (分割)
0	0	0	0	0	0	0
0.25	5	7	0	0	5	40
0.50	12	13	0	0	10	75
0.75	15	16	0	0	15	90
1.00	22	23	0	0	20	100
1.50	30	41	0	1	30	100
2.00	41	52	2	3	40	100
2.50	51	64	55	60	50	100
3.00	61	83	100	100	60	100
4.00	82	100	100	100	80	100
5.00	100	100	100	100	100	100

表 5 及び図 14 の結果より、実験例 5、実験例 6 の錠剤は 2 分割にしても、各々、徐放性マイクロカプセル顆粒（参考例 1）、腸溶解性マイクロカプセル顆粒（参考例 2）の各々と同様の溶出挙動を示しており、各々、徐放性機能、腸溶解性機能を有しているのに対し、比較例 6 で得た錠剤は 2 分割すると、その機能を喪失することが、明らかになった。

以上の実験結果により、本発明に係る錠剤（マルチプルユニット錠）は、2 分割しても、徐放性機能、腸溶解性機能が失われていないことが、明らかになった。

尚、発明の実施の形態 3 では、顆粒の表面に皮膜が施されたマルチプルユニット錠を例にして説明したが、これは、単に例示であって、本発明に係る錠剤の製造方法は、低い打錠圧で、実用的な硬度を有する錠剤が製造できるので、錠剤中に含まれる、顆粒の破壊や塑性変形を起こすことなく、錠剤中に、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒を含むマルチプルユニット錠を製造することができる。

更に、散布室 8 に噴霧する滑沢剤の量を、発明の実施の形態 1 と同様に、極めて、少ない量とすれば、錠剤の内部には滑沢剤を含まず、しかも、錠剤の表面に、滑沢剤が微量しか存在しな錠剤を製造できるので、錠剤の崩壊時間が遅延することがない。従って、この錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速崩壊錠となるので、口腔内速崩壊錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊することが要求される錠剤として適しており、また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶けるので、目的の部位で溶けることが要求される錠剤として好適に使用に供することができる。

また、本発明者等は、実験例 1～4 で作製した錠剤の崩壊時間又は有効成分の溶出時間を測定した所、錠剤の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 10 % 以内であることが判った。

また、この例では、遠心流動コーティング装置を用いて、錠剤中に含有させる顆粒を製造した例を示したが、所望の粒径の顆粒を造粒する工程において、温風導入管に、所定の周期で強くなったり弱くなったりする温風を発生させ、造粒工程において、造粒する粉体及び造粒途中物の一部が、絶えず、スクリーンに、落下、堆積するようにして造粒し、その後、造粒物に、コーティング液を噴霧して、造粒物の表面に、皮膜を形成してもよい。これは、所望の粒径の顆粒を造粒する工程において、温風導入管に、所定の周期で強くなったり弱くなったりする温風を発生させ、造粒工程において、造粒する粉体及び造粒途中物の一部が、絶えず、スクリーンに、落下、堆積するようにして造粒すると、通常の、定常の温風を用いて、造粒する粉体及び造粒途中物を流動化して製造される造粒物に比べ、比容積の小さい造粒物を製造することができ、造粒物が固くなり、打錠の工程に於て、造粒物が壊れ難くなり、これにより、造粒物の表面に施した皮膜が壊れ難くなるからである。

尚、造粒物に皮膜を形成する工程は、上記流動層コーティング法に限定されることはなく、Panコーティング法や圧縮コーティング法によって行ってもよい。

また、発明の実施の形態 1～3 では、ロータリ型打錠機を例にとって説明したが、これは、例示であって、本発明に係る錠剤の製造方法は、ロータリ型打錠機

の他、エキセントリック型錠剤機等の単発錠剤機等の打錠機を用いても実施可能であることを付記しておく。

また、以上の発明の実施の形態では、図5に示したような、導管13の途中に、ホッパー15を接続し、ホッパー15に、圧縮空気が充填されたポンペ等の圧縮空気発生手段16を接続した装置を用いた例について説明したが、ホッパー15内に貯留した滑沢剤Lを、導管13に排出する装置は、このような装置に限定されることはない。

図15は、そのような装置を概略的に説明する構成図である。

この装置は、導管13の一端13aに、空気脈動波発生装置7Aを接続し、導管13の途中の位置に、ホッパー15の排出口15aを接続し、この排出口15aに、ホッパー15の底面をなすように、孔（この例では、スリット孔）18aを有する弾性体膜18を設けている（図16を参照）。

弾性体膜18は、例えば、シリコンゴム等のゴムで製されている。

尚、図15中、15bで示す部材は、蓋体を示しており、蓋体15bは、ホッパー15に対して着脱自在に、且つ、気密に取り付けられるようになっている。

次に、この装置の動作について説明する。

図17は、この装置の動作を概略的に説明する説明図である。

この装置を使用する際には、ホッパー15内に、滑沢剤Lを収容した後、ホッパー15に蓋体15bを気密に取り付ける。

次に、空気脈動波発生装置7Aを駆動して、導管13内に、正圧の空気脈動波を供給すると、導管13内に供給された、正圧の空気脈動波が山側にある際には、ホッパー15内の気圧に比べ、導管13内の気圧が高くなり、図17(a)に示すように、弾性体膜18が、その中央部が腹になり、その周縁部が節になって、その中央部が上方に湾曲した形状になる。

この時、孔（この例では、スリット孔）18aは、その断面が、上側が開いたV字形状になる。そして、ホッパー15内に貯留された滑沢剤Lの一部が、上側が開いたV字形状になった孔（この例では、スリット孔）18a内に落下する。

次に、導管13内に供給された、正圧の空気脈動波が山側から谷側に移行するにつれ、導管13内の気圧が低くなり、導管13内の気圧とホッパー15内の気

圧とが次第に等しくなり、この時、弾性体膜 18 は、図 17 (b) に示すように、その復元力により元の状態に戻ろうとする。そして、この時、上側が開いた V 字形状になった孔（この例では、スリット孔）18a 内に落下した滑沢剤 L が、孔（この例では、スリット孔）18a に挟み込まれた状態になる。

次に、導管 13 内に供給された、正圧の空気脈動波が谷側にある際には、ホッパー 15 内の気圧に比べ、導管 13 内の気圧が低くなり、図 17 (c) に示すように、弾性体膜 18 が、その中央部が腹になり、その周縁部が節になって、その中央部が下方に湾曲した形状になる。

この時、孔（この例では、スリット孔）18a は、その断面が、下側が開いた逆 V 字形状になる。そして、弾性体膜 18 の孔（この例では、スリット孔）18a 内に挟み込まれていた滑沢剤 L が、導管 13 内へと排出される。

そして、導管 13 内に排出された滑沢剤 L は、導管 13 内で、導管 13 内に供給されている、正圧の空気脈動波に直ちに混和し、分散した状態となって、散布室（図 5 に示す散布室 8 を参照）へ気力輸送される。

ところで、弾性体膜 18 は、正圧の空気脈動波の振幅、波長、波形、振動数等に応じて、図 17 (a) ～図 17 (c) に示したような上下の振動を繰り返す。

従って、導管 13 内に供給する正圧の空気脈動波の振幅、波長、波形、振動数等を一定にしている限り、弾性体膜 18 は、一定の振幅、振動数で上下に振動することとなるため、孔（この例では、スリット孔）18a を介して、導管 13 内へ排出される滑沢剤 L の量も一定になる。

且つ、この装置では、導管 13 内に、正圧の空気脈動波を供給するようにしている結果、定常圧空気を用いて、粉体を気力輸送する場合に見られるような、導管 13 の内壁面への粉体の付着現象や、導管 13 内における粉体の吹き抜け現象が生じない。

従って、この装置は、弾性体膜 18 の孔（この例では、スリット孔）18a を介して、導管 13 内へ排出される滑沢剤 L が、導管 13 内へ排出された時点における濃度と実質的に同じ濃度で、導管 13 の他端 13b から排出される。

即ち、この装置は、定量フィーダ装置として機能する。

従って、この装置の導管 13 の他端 13b を、散布室（図 5 に示す散布室 8 を

参照)に接続すれば、孔(この例では、スリット孔)18aの大きさを一定にし、導管13内へ供給する、正圧の空気脈動波の振幅、波長、波形、振動数等を一定にしている限り、散布室(図5に示す散布室8を参照)内に、常に、一定濃度の滑沢剤Lを供給することができる。

しかも、滑沢剤Lを気力輸送する媒体は、正圧の空気脈動波ではあるものの空気であるため、正圧の空気脈動波に混和させる滑沢剤Lを極めて微量にすることも可能である。

これにより、散布室(図5に示す散布室8を参照)内に、極めて微量の滑沢剤Lを、常に、安定した状態で噴霧できるため、散布室(図5に示す散布室8を参照)内に收容されている、杵の表面(図2に示す、上杵3の表面(下端面)3s及び下杵4の表面(上端面)4sを参照)や、臼1の表面(内周面)1sに、極めて微量の滑沢剤Lを均一に塗布することができる。

尚、図16では、弾性体膜として、スリット孔18aを有するものについて説明したが、これは、単に、好ましい例を示したに過ぎず、弾性体膜に設ける孔は、スリット孔18aに限られず、小孔であってもよく、且つ、そのような小孔は、1個に限られることはない。そのような弾性体膜として、例えば、図18に示すように、複数個の小孔18bを有する弾性体膜を用いてもよい。

また、孔の大きさや、数を変えることや、導管13内に供給する、正圧の空気脈動波の条件(振幅、波長、波形、振動数等)を変えれば、散布室(図5に示す散布室8を参照)内に噴霧する滑沢剤の濃度を種々の濃度に変えることができる。

また、この発明の実施の形態では、空気脈動波発生装置として、図3(b)及び図5(b)に示したような、筒体72内に回転軸74を中心にして、回転可能に、且つ、筒体72内を2分割するように設けられた弁体73を設けた、ロータリ型の空気脈動波発生装置7Aについて説明したが、空気脈動波発生装置は、空気脈動波発生装置7Aに限定されることはない。

図19は、空気脈動波発生装置の他の一例を概略的に示す断面図である。

この高圧脈動空気発生器7Bは、入力ポート91と出力ポート92との間に弁座93を設けた弁室94に、カム機構95によって開閉する弁体96とを備える。

カム機構95は、モーター等の駆動手段(図示せず)により回転可能に設けら

れた回転カム 97 と、弁体 96 の下端に装着されたローラ 98 とを備える。

弁座 93 は、出力ポート 92 方向に先すぼんだ形状の孔部にされており、弁体 96 は、弁座 93 の形状に合わせた先すぼんだ逆すり鉢形状にされており、弁座 93 を気密に塞ぐことができるようになっている。

また、この例では、弁体 96 の軸部 96a が、ケース体 99 の軸孔 99h 内に、空気がもれないように、且つ上下に移動自在に設けられている。

ローラ 98 は、回転カム 97 に、回転可能に挟持され、回転カム 97 を回転することで、回転カム 97 に設けられた凹凸パターンに従って、回転しながら上下動するようになっている。

より詳しく説明すると、回転カム 97 は、内側回転カム 97a と外側回転カム 97b とを備えている。

内側回転カム 97a 及び外側回転カム 97b の各々には、凹凸パターンが、ローラ 98 の間隔を保持するように且つ互いに整列するように設けられている。

そして、ローラ 98 は、内側回転カム 97a と外側回転カム 97b との間に挟持され、弁体 96 にハネを生じることがなく、回転カム 97 を回転させることで、内側回転カム 97a と外側回転カム 97b とに設けられた凹凸パターンに従って、回転しながら上下動するようになっている。

尚、この回転カム 97 に設ける凹凸パターンは、ホッパー 15 内に貯留する滑沢剤 L の物性に応じて、異なったパターンのものが選択される。

また、この例では、入力ポート 91 に流量制御装置 102 が接続されており、入力ポート 91 には、空気源 71 で発生させ、流量制御装置 102 により所定の流量に調整された圧縮空気が供給されるようになっている。

また、出力ポート 92 には、導管（図 3 又は図 5 に示す導管 13）の一端が接続されている。

尚、図 19 中、100 は、必要により設けられる、流量調整ポートを示しており、流量調整ポート 100 には、出力ポート 92 より出力する、空気脈動波の圧力を調整する出力調整弁 101 が、大気との完全な連通状態から遮断状態迄の間で所望の状態に調整可能に設けられている。

次に、この高圧脈動空気発生器 7B を用いて所望の周期、振幅及び波形を有す

る、正圧の空気脈動波を発生させる動作手順について説明する。

まず、ホッパー 15 内に貯留する滑沢剤 L の物性に応じて、滑沢剤 L を空気に混和するのが容易な回転カム 97 を高圧脈動空気発生器 7 B の駆動手段（図示せず）の回転軸 Ma に取り付ける。

次に、空気源 71 を駆動し、流量制御装置 102 を調整することで、入力ポート 92 に所定の流量の圧縮空気を供給する。

また、駆動手段（図示せず）を駆動することで、回転カム 97 を所定の回転速度で回転させる。

また、必要により、出力調整弁 101 を調整することで、出力ポート 92 より出力される空気脈動波の圧力を調整する。

回転カム 97 を所定の回転速度で回転させると、弁体 96 を回転カム 97 に設けられた凹凸パターンに従って上下する。これにより、弁座 93 を、例えば、回転カム 97 に設けられた凹凸パターンに従って、全閉、半開、全開等に制御することで所望の波形の空気脈動波を出力ポート 92 から出力する。

尚、この高圧脈動空気発生器 7 B では、出力ポート 92 から出力する空気脈動波の周期を所望の周期にするには、駆動手段（図示せず）を制御して、回転カム 97 の回転速度を変えればよい。また、出力ポート 92 から出力する空気脈動波の振幅を所望の振幅にするには、空気源 71、流量制御装置 102 及び／又は出力調整弁 101 を適宜調整すればよい。

産業上の利用分野

以上、詳細に説明したように、請求項 1 に記載の錠剤の製造方法では、散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、滑沢剤を噴霧している。散布室内に、空気脈動波を発生させた状態で、滑沢剤を噴霧すると、滑沢剤は、空気脈動波に混和する。

そして、この錠剤の製造方法では、滑沢剤が空気脈動波に混和された状態下、即ち、滑沢剤が、臼及び上下 1 組の杵の表面に付着し難い環境下で、滑沢剤を、臼及び上下 1 組の杵の表面に付着させるようにしている。

このような、滑沢剤が、臼及び上下 1 組の杵の表面に付着し難い環境下で、滑

滑沢剤を、臼及び上下1組の杵の表面に付着させるようにすると、臼及び上下1組の杵の表面に、滑沢剤が、むらにならないように、万遍なく付着する。

これにより、錠剤を製造する際に、成形材料が、臼や上下1組の杵に付着し難くなるので、この錠剤の製造方法によれば、製造される錠剤に、スティッキング等が生じ難い。

更に、臼及び上下1組の杵の表面に、滑沢剤が、むらにならないように、万遍なく付着する結果、錠剤1錠当りに使用する滑沢剤の使用量を、従来の内部滑沢法や外部滑沢法に比べ、著しく減らしても、製造される錠剤に、スティッキング等が生じ難い。

これにより、錠剤の表面に、滑沢剤が僅かに付着しているだけの錠剤を製造することができるので、この錠剤の製造方法に従って製造される錠剤は、滑沢剤の撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという現象が、生じない。

従って、この錠剤の製造方法に従えば、生体の標的部位等の目的の部位で、直ちに、錠剤が崩壊する錠剤を製造することができる。

また、この錠剤の製造方法では、成形材料中に、滑沢剤が含まれていないため、錠剤を臼及び上下1組の杵とを用いて打錠する際に、打錠圧を従来の打錠圧より低くしても、実用的な硬度を有する錠剤を製造することができる。

これにより、錠剤中に、皮膜を表面に有する顆粒を含む錠剤を製造しても、顆粒の表面に設けられた皮膜を破壊することがない。

また、錠剤中に、基剤マトリックス中に有効成分を含有させた顆粒を有する錠剤を製造しても、錠剤中に含まれるマトリックスの機能が損なわれない。

請求項2に記載の錠剤の製造方法では、散布室内に、空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧するようにしている。

そして、この錠剤の製造方法では、滑沢剤が空気脈動波に混和された状態下、即ち、滑沢剤が、臼及び上下1組の杵の表面に付着し難い環境下で、滑沢剤を、臼及び上下1組の杵の表面に付着させるようにしている。

このような、滑沢剤が、臼及び上下1組の杵の表面に付着し難い環境下で、滑沢剤を、臼及び上下1組の杵の表面に付着させるようにすると、臼及び上下1組の杵の表面に、滑沢剤が、むらにならないように、万遍なく付着する。

これにより、錠剤を製造する際に、成形材料が、臼や上下1組の杵に付着し難くなるので、この錠剤の製造方法によれば、製造される錠剤に、スティッキング等が生じ難い。

更に、臼及び上下1組の杵の表面に、滑沢剤が、むらにならないように、万遍なく付着する結果、錠剤1錠当りに使用する滑沢剤の使用量を、従来の内部滑沢法や外部滑沢法に比べ、著しく減らしても、製造される錠剤に、スティッキング等が生じ難い。

これにより、錠剤の表面に、滑沢剤が僅かに付着しているだけの錠剤を製造することができるので、この錠剤の製造方法に従って製造される錠剤は、滑沢剤の撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという現象が、生じない。

従って、この錠剤の製造方法に従えば、生体の標的部位等の目的の部位で、直ちに、錠剤が崩壊する錠剤を製造することができる。

また、この錠剤の製造方法では、成形材料中に、滑沢剤が含まれていないため、錠剤を臼及び上下1組の杵とを用いて打錠する際に、打錠圧を従来の打錠圧より低くしても、実用的な硬度を有する錠剤を製造することができる。

これにより、錠剤中に、皮膜を表面に有する顆粒を含む錠剤を製造しても、顆粒の表面に設けられた皮膜を破壊することがない。

また、錠剤中に、基剤マトリックス中に有効成分を含有させた顆粒を有する錠剤を製造しても、錠剤中に含まれるマトリックスの機能が損なわれない。

請求項3に記載の錠剤の製造方法では、散布室内に、正圧の空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧する噴霧手段を設ければよいので、製造装置を簡単化できる。

請求項4に記載の錠剤の製造方法では、成形材料中に滑沢剤を含ませないため、低い打錠圧で実用的な硬度を有する錠剤が製造できる。これにより、顆粒を含有する錠剤を、有効成分（主薬）を含む部分の表面に、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止などの目的で皮膜の構造、材料や、基剤マトリックスの構造、材料を、特に、工夫しなくても、皮膜が破れることなく、また、顆粒が破壊されたり、塑性変形を起こしたりするといった現象を生じることなく、錠剤化することができる。

請求項5に記載の錠剤の製造方法では、成形材料中に滑沢剤を含ませない

ため、低い打錠圧で実用的な硬度を有する錠剤が製造できる。これにより、顆粒を含有する錠剤を、有効成分（主薬）を含む部分の表面に、持続性、徐放性、速放性、胃溶解性、腸溶解性、苦み防止などの目的で皮膜の構造、材料や、基剤マトリックスの構造、材料を、特に、工夫しなくても、皮膜が破れることなく、また、顆粒が破壊されたり、塑性変形を起こしたりするという現象を生じることなく、錠剤化することができる。

請求項 6 に記載の錠剤の製造方法では、散布室内に、正圧の空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧する噴霧手段を設ければよいので、製造装置を簡単化できる。

請求項 7 に記載の錠剤の製造方法では、有効成分を含有する顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）として、有効成分と賦形剤とを含有する顆粒を用いているので、賦形剤により、有効成分を含有する顆粒の粒径、大きさを、容易に変更できる。

これにより、例えば、有効成分を含有する顆粒の粒径や大きさを、その表面に剤皮等を施しやすい粒径や大きさにすることで、錠剤の製造を容易に行える。

また、有効成分を含有する顆粒の粒径や大きさを、その顆粒の機能を最大限引き出すことのできる粒径や大きさにすることができる。

請求項 8 に記載の錠剤の製造方法では、錠剤を低い打錠圧で製造できるので、錠剤中に含ませる顆粒が基剤マトリックス中に有効成分を含有させているものであっても、基剤マトリックスの機能を破壊することなく、錠剤化できる。

請求項 9 に記載の錠剤の製造方法では、錠剤を低い打錠圧で製造できるので、錠剤中に含ませる顆粒が皮膜で覆われたものであっても、皮膜を破壊することなく、錠剤化できる。

請求項 10 に記載の錠剤の製造方法では、打錠工程において、杵や臼に成形材料が付着せず、製造する錠剤にスティッキング等が生じないことを利用して、連続打錠するようにしているので、工業的生産ベースで、有効成分を含有する錠剤、有効を含有する顆粒を含む錠剤を製造できる。

請求項 11 に記載の錠剤の製造方法では、打錠工程において、杵や臼に成形材料が付着せず、製造する錠剤にスティッキング等が生じないことを利用して、連続打錠するようにしているので、工業的生産ベースで、有効成分を含有する錠剤、

有効を含有する顆粒を含む錠剤を製造できる。

請求項 1 2 に記載の錠剤の製造方法では、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤の雌型を構成する杵及び臼に、空気脈動波を発生させた散布室内で、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を塗布するようにしたので、従来の外部滑沢法に比べ、杵の表面及び臼の表面に、滑沢剤を均一に塗布できる。この結果、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤を打錠する工程において、杵の表面及び臼の表面に、成形材料が付着し難くなり、製造される刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤に、スティッキングや、キャッピングや、ラミネーティング等を生じ難い。

請求項 1 3 に記載の錠剤の製造方法では、成形材料を打錠する工程の打錠圧を、低圧にしているので、錠剤中に含ませる顆粒が皮膜で覆われたものであっても、皮膜を破壊することなく、錠剤化できる。また、錠剤中に含ませる顆粒が基剤マトリックス中に有効成分を含有させているものであっても、基剤マトリックスの機能を破壊することなく、錠剤化できる。

請求項 1 4 に記載の錠剤の製造方法では、一回の打錠に用いる滑沢剤の噴霧量を、極めて、少なくとも、スティッキング等を生じることなく錠剤を製造することができるので、錠剤（素錠）の表面に、わずかな滑沢剤が付着しているだけで、錠剤内部に滑沢剤を殆ど含まないため、錠剤の崩壊時間が遅延したりすることがない。

しかも、低い打錠圧で、錠剤を製造しているので、錠剤内部に含まれる、顆粒が、打錠時に、破壊されたり、塑性変形を起こすという現象が生じ難いので、顆粒に施した機能が損なわれ難い。

従って、この錠剤の製造方法を用いれば、有効成分を含有する顆粒を含有する錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速崩壊錠となるので、口腔内速崩壊錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤本体が崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮して溶解することが要求される錠剤を容易に製造できる。また、表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体が、直ちに、所望の部位で崩壊し、且つ、有効成分を含有する顆粒が、所定の目的の機能を発揮し溶解することが要求される錠剤を容易に製造することができる。

請求項 15 に記載の錠剤は、錠剤の内部に滑沢剤を含まず、錠剤の表面に滑沢剤が微量しか存在しないので、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が生じない。

従って、この錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速崩壊錠となるので、口腔内速崩壊錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊し、錠剤中に含まれていた、有効成分が、直ちに放出される。

また、錠剤本体の表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶けるので、目的の部位で、直ちに、有効成分が、直ちに放出される。

請求項 16 に記載の錠剤は、錠剤の内部に滑沢剤を含まず、錠剤の表面に滑沢剤が微量しか存在しないので、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が生じない。

従って、この錠剤（素錠）は、裸錠として用いれば、速崩壊錠となるので、口腔内速崩壊錠のように、目的とする部位で、直ちに、錠剤が崩壊し、錠剤中に含まれていた、有効成分を含む顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）が、直ちに放出される。

また、錠剤本体の表面に、目的の部位で溶けるフィルムコートを施せば、フィルムコートが溶けると、錠剤本体も、直ちに、目的の部位で溶けるので、目的の部位で、直ちに、有効成分を含む顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）が、直ちに放出される。

請求項 17 に記載の錠剤では、有効成分を含有する顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）として、有効成分と賦形剤とを含有する顆粒を用いているので、賦形剤により、有効成分を含有する顆粒の粒径、大きさを、容易に変更できる。

これにより、例えば、有効成分を含有する顆粒の粒径や大きさを、その表面に剤皮等を施しやすい粒径や大きさにすることで、錠剤の製造を容易に行える。

また、有効成分を含有する顆粒の粒径や大きさを、その顆粒の機能を最大限引き出すことのできる粒径や大きさにすることができる。

請求項 18 に記載の錠剤は、増量のために用いられている賦形剤中に滑沢剤を含んでいないため、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延する

という問題が生じない。

しかも、この錠剤は、錠剤中に、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒を含んでいるため、基剤マトリックスが、所定の目的の機能を発揮する。

例えば、基剤マトリックスが、持続性を目的としている場合にあっては、この基剤マトリックスにより、この錠剤は、持効性をも合わせ持つことになる。

したがって、例えば、錠剤中に、皮膜が施されていない、有効成分を含む顆粒と、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒とを混在させれば、この錠剤では、錠剤が直ちに崩壊し、錠剤が崩壊した際に、直ちに、皮膜が施されていない有効成分を含む顆粒と、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒とが、錠剤から放出される。皮膜が施されていない顆粒中に含まれる、有効成分は、錠剤が崩壊すれば、直ちに、体内へ吸収される。これにより、この錠剤は、即効性が優れている。

且つ、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒は、例えば、基剤マトリックスが持続性を目的とする場合には、この基剤マトリックスの機能により、この錠剤は、持続性に優れている。

即ち、この錠剤は、即効性と持続性とを合わせ持つ。

この結果、例えば、有効成分が、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤であるような場合には、錠剤中に、皮膜が施されていない、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤を含む顆粒と、基剤マトリックス中に、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤を含む顆粒とを混在させることにより、患者が、服用すれば、患者の疼痛や炎症や発熱を直ちに改善するとともに、鎮痛効果、消炎効果や解熱効果が長く持続する、即効性のある、一日一回錠剤 (once daily tablet)、即ち、クイックアンドスロウリリース錠剤 (Quick & Slow release Tablet) といったような新規な錠剤を実現できる。

請求項 19 に記載の錠剤は、増量のために用いられている賦形剤中に滑沢剤を含んでいないため、滑沢剤の持つ撥水性が原因して、錠剤の崩壊時間が遅延するという問題が生じない。

しかも、この錠剤は、錠剤中に、有効成分を含有する顆粒を含んでいるため、有効成分を含有する顆粒の表面に施された皮膜が、所定の目的の機能を発揮する。

例えば、有効成分を含有する顆粒の表面に施された皮膜が、持続性を目的とした皮膜の場合にあっては、この皮膜により、この錠剤は、持効性をも合わせ持つことになる。

したがって、例えば、錠剤中に、皮膜が施されていない、有効成分を含む顆粒と、皮膜を施した、有効成分を含む顆粒とを混在させれば、この錠剤では、錠剤が直ちに崩壊し、錠剤が崩壊した際に、直ちに、皮膜が施されていない有効成分を含む顆粒と、皮膜が施されている有効成分を含む顆粒とが、錠剤から放出される。皮膜が施されていない顆粒中に含まれる、有効成分は、錠剤が崩壊すれば、直ちに、体内へ吸収される。これにより、この錠剤は、即効性が優れている。

且つ、皮膜が施されている有効成分を含む顆粒は、例えば、皮膜が持続性を目的とする皮膜である場合には、この皮膜の機能により、この錠剤は、持続性に優れている。

即ち、この錠剤は、即効性と持続性とを合わせ持つ。

この結果、例えば、有効成分が、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤であるような場合には、錠剤中に、皮膜が施されていない、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤を含む顆粒と、皮膜が施された、鎮痛薬、鎮痛消炎剤又は解熱剤を含む顆粒とを混在させることにより、患者が、服用すれば、患者の疼痛や炎症や発熱を直ちに改善するとともに、鎮痛効果、消炎効果や解熱効果が長く持続する、即効性を有する、一日一回錠剤 (once daily tablet)、即ち、クイックアンドスロウリリース錠剤 (Quick & Slow release Tablet) といったような新規な錠剤を実現できる。

請求項 20 に記載の錠剤は、錠剤の表面に、滑沢剤を微量しか存在しないため、崩壊時間が遅延したりすることがない。

請求項 21 に記載の錠剤は、割線を有するので、割線に従って錠剤を容易に分割できる。これにより、患者の体重、年齢等に基づいた、最適な薬剤の投与量を、患者に服用させることができる。

請求項 22 に記載の錠剤では、錠剤本体の形状を異形にしているので、この形状により、容易に薬剤を識別できる。このため、臨床の場において、投薬ミスが発生しない。

請求項 2 3 に記載の錠剤は、錠剤本体（素錠）の表面に、滑沢剤が均一に付着しているので、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間にバラツキが少ない。これにより、従来の錠剤では、製造するのが困難であった、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 1 5 % 以内の錠剤を極めて容易に製造することができる。

更には、従来の錠剤では、製造するのが極めて困難であった、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 1 0 % 以内の錠剤を容易に製造することができる。

更には、従来の錠剤では、本発明者等の知る限り、製造するのが不可能とされていた、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平均崩壊時間又は有効成分の平均溶出時間の 7 . 5 % 以内の錠剤を製造することもできる。

この錠剤は、錠剤本体（素錠）の表面に、滑沢剤が均一に付着しているので、錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間にバラツキが少ない。

これにより、錠剤間において、薬剤の効果や効果発現までの時間のばらつきがなくなる。

請求項 2 4 に記載の錠剤は、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを用いているので、錠剤に含まれる滑沢剤の含有量を容易に測定できる。

請求の範囲

1. 臼と上下1組の杵とを用いて、少なくとも、有効成分を含む錠剤を製造する、錠剤の製造方法であって、

前記有効成分を含む成形材料を準備する工程と、

前記臼及び上下1組の杵を、散布室内に収容し、前記散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、空気に混和した滑沢剤を噴霧して、前記空気脈動波に混和した状態下で、前記散布室内に収容された臼及び上下1組の杵の表面に、前記滑沢剤を塗布する工程と、

前記滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、前記成形材料を打錠する工程とを備える、錠剤の製造方法。

2. 臼と上下1組の杵とを用いて、少なくとも、有効成分を含む錠剤を製造する、錠剤の製造方法であって、

前記有効成分を含む成形材料を準備する工程と、

前記臼及び上下1組の杵を、散布室内に収容し、前記散布室内に、空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧して、前記散布室内に収容された臼及び上下1組の杵の表面に、前記滑沢剤を塗布する工程と、

前記滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、前記成形材料を打錠する工程とを備える、錠剤の製造方法。

3. 前記空気脈動波が、正圧の空気脈動波であることを特徴とする、請求項2に記載の錠剤の製造方法。

4. 臼と上下1組の杵とを用いて、少なくとも、有効成分を含有する顆粒を含む錠剤を製造する、錠剤の製造方法であって、

前記有効成分を含有する顆粒と賦形剤とを均一に混練し、前記有効成分を含有する顆粒を含む成形材料を準備する工程と、

前記臼及び上下1組の杵を、散布室内に収容し、前記散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、空気に混和した滑沢剤を噴霧して、前記空気脈動波に混和した状態下で、前記散布室内に収容された臼及び上下1組の杵の表面に、前記

滑沢剤を塗布する工程と、

前記滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、前記有効成分を含有する顆粒を含む成形材料を打錠する工程とを備える、錠剤の製造方法。

5. 臼と上下1組の杵とを用いて、少なくとも、有効成分を含有する顆粒を含む錠剤を製造する、錠剤の製造方法であって、

前記有効成分を含有する顆粒と賦形剤とを均一に混練し、前記有効成分を含有する顆粒を含む成形材料を準備する工程と、

前記臼及び上下1組の杵を、散布室内に収容し、前記散布室内に、空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧して、前記散布室内に収容された臼及び上下1組の杵の表面に、前記滑沢剤を塗布する工程と、

前記滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、前記有効成分を含有する顆粒を含む成形材料を打錠する工程とを備える、錠剤の製造方法。

6. 前記空気脈動波が、正圧の空気脈動波であることを特徴とする、請求項5に記載の錠剤の製造方法。

7. 前記有効成分を含有する顆粒が、有効成分と賦形剤とを含有する顆粒である、請求項4～6のいずれか記載の錠剤の製造方法。

8. 前記有効成分を含有する顆粒が、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒である、請求項4～6に記載の錠剤の製造方法。

9. 前記有効成分を含有する顆粒が、有効成分を含有する部分を皮膜で覆った顆粒である、請求項4～8のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

10. 前記臼及び上下1組の杵を、散布室内に収容する工程、前記散布室内に、空気脈動波を発生させるとともに、空気に混和した滑沢剤を噴霧して、前記空気脈動波に混和した状態で、前記散布室内に収容された臼及び上下1組の杵の表面に、前記滑沢剤を塗布する工程、及び、前記滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、前記成形材料を打錠する工程を連続して行うことを特徴とする、請求項1又は請求項4に記載の錠剤の製造方法。

11. 前記臼及び上下1組の杵を、散布室内に収容する工程、前記散布室内に、正圧の空気脈動波に混和した滑沢剤を噴霧して、前記散布室内に収容された臼及び上下1組の杵の表面に、前記滑沢剤を塗布する工程、及び、前記滑沢剤が表面

に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、前記成形材料を打錠する工程を連続して行うことを特徴とする、請求項2又は5に記載の錠剤の製造方法。

12. 前記杵及び臼として、刻印や割線入りの錠剤又は異形錠剤の雌型を構成する杵及び臼を使用することを特徴とする、請求項1～11のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

13. 前記滑沢剤が表面に塗布された臼と上下1組の杵とを用いて、前記成形材料を打錠する工程の打錠圧が、低圧であることを特徴とする、請求項1～12のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

14. 前記散布室内に噴霧する滑沢剤の噴霧量を、一錠剤当たり、0.0001重量%以上0.2重量%以下にしている、請求項1～13のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

15. 有効成分を含む錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有し、且つ、

前記滑沢剤の使用量が、一錠剤当たり、0.0001重量%以上0.2重量%以下になるようにした、錠剤。

16. 賦形剤中に有効成分を含有する顆粒を含む錠剤本体の表面にのみ滑沢剤を有する、錠剤。

17. 前記有効成分を含有する顆粒が、有効成分と賦形剤とを含有する顆粒である、請求項16に記載の錠剤。

18. 前記有効成分を含有する顆粒が、基剤マトリックス中に有効成分を含有させている顆粒である、請求項16に記載の錠剤。

19. 前記有効成分を含有する顆粒が、有効成分を含有する部分を皮膜で覆った顆粒である、請求項16～18のいずれかに記載の錠剤。

20. 前記滑沢剤の使用量が、一錠剤当たり、0.0001重量%以上0.2重量%以下とされている、請求項16～19のいずれかに記載の錠剤。

21. 前記錠剤本体の表面に、前記錠剤本体を分割するための割線を設けた、請求項15～20のいずれかに記載の錠剤。

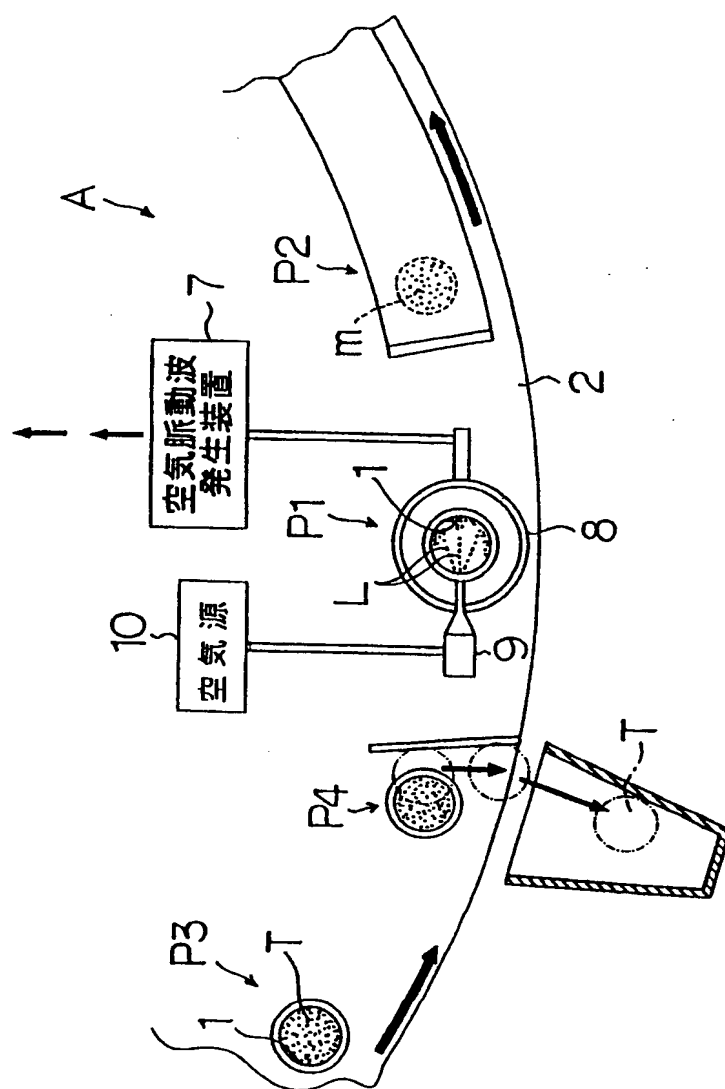
22. 前記錠剤本体の形状が、異形であることを特徴とする、請求項15～21のいずれかに記載の錠剤。

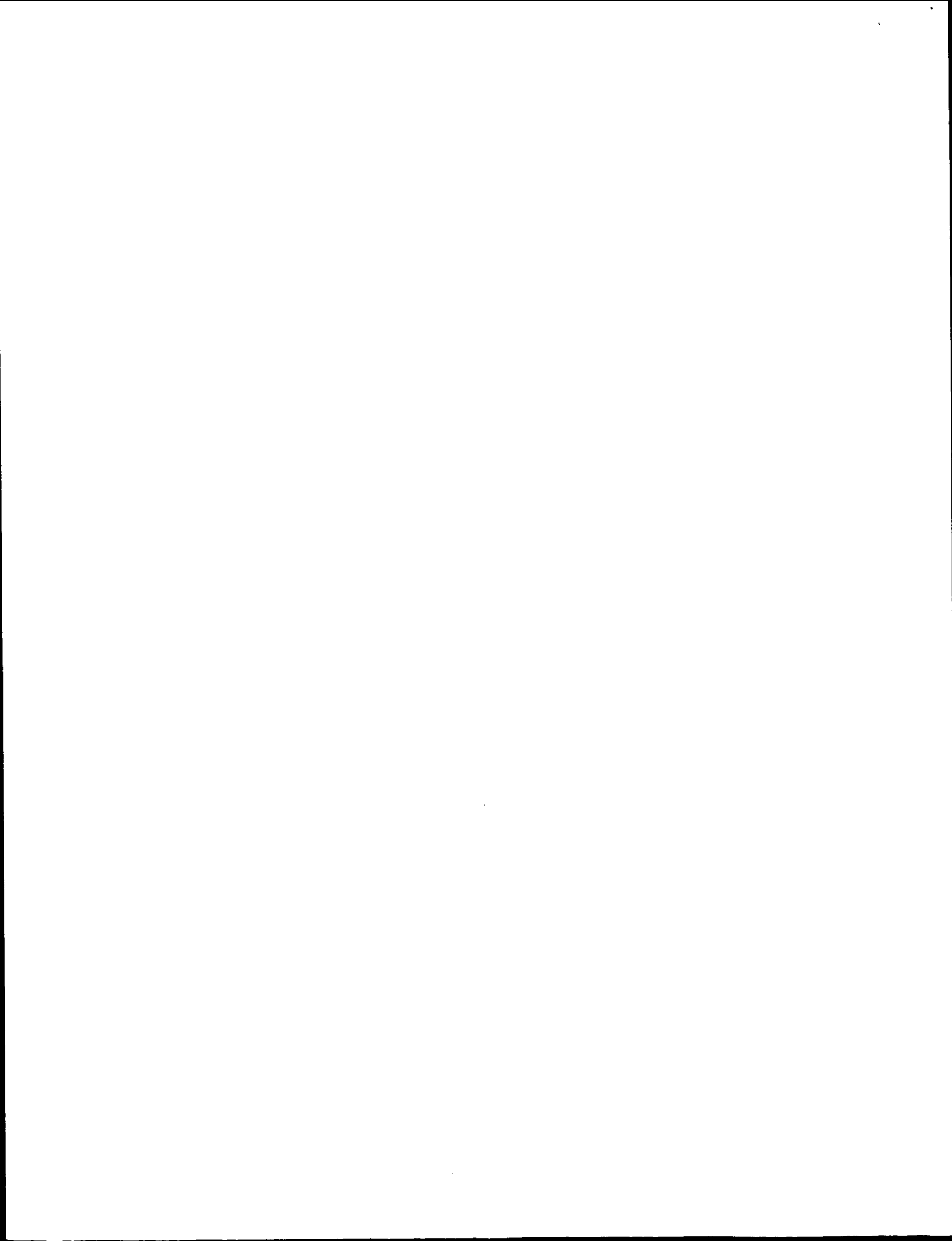
23. 錠剤本体の崩壊時間又は有効成分の溶出時間の標準偏差が、平均崩壊時間

又は有効成分の平均溶出時間の 15 % 以内である、請求項 15 ～ 22 のいずれかに記載の錠剤。

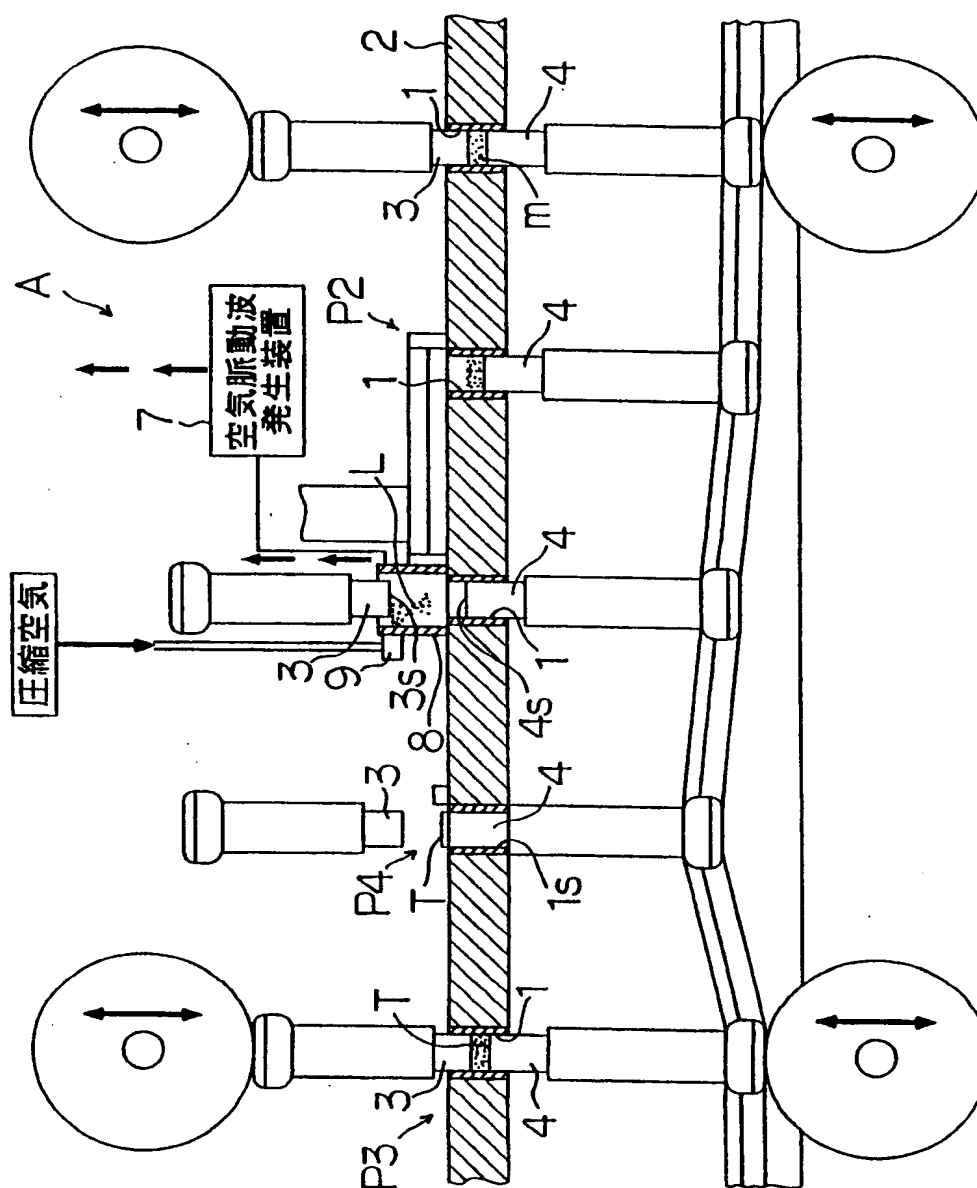
24. 前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムであることを特徴とする、請求項 15 ～ 23 のいずれかに記載の錠剤。

第 1 図

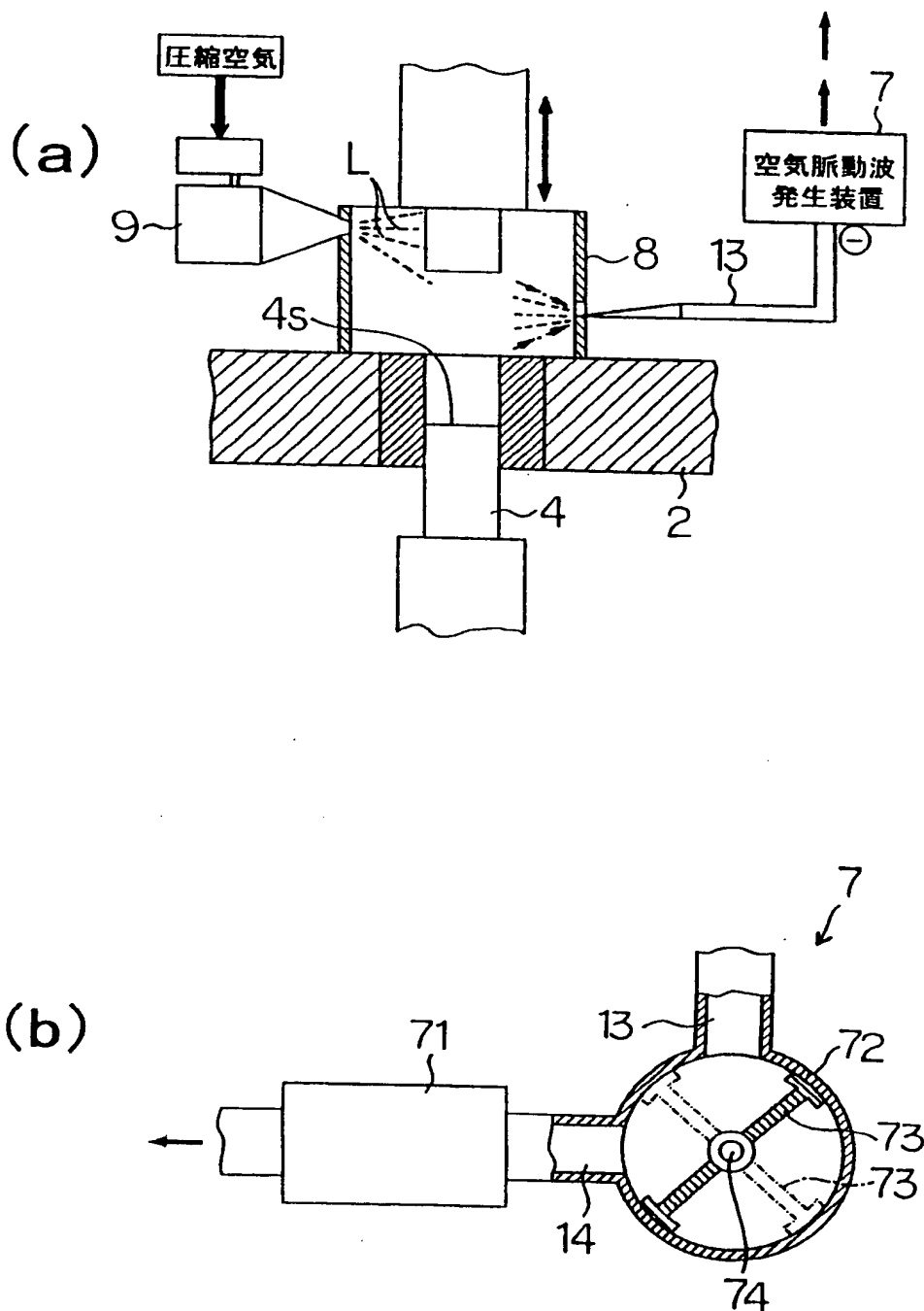




第 2 図

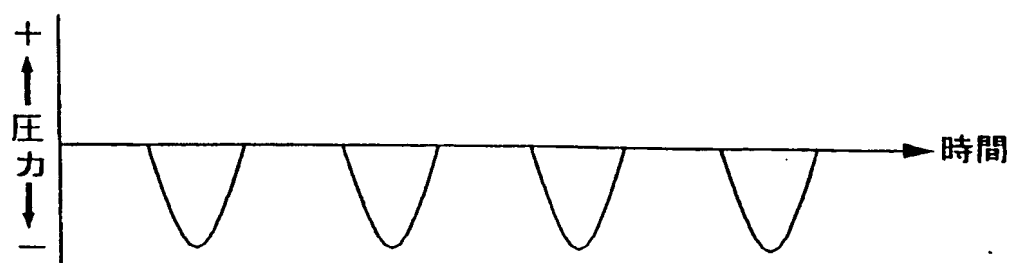


第 3 図

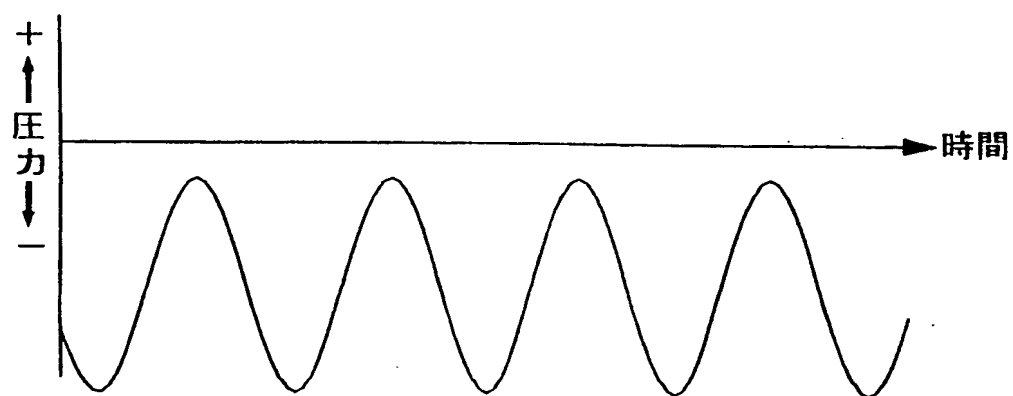


第4図

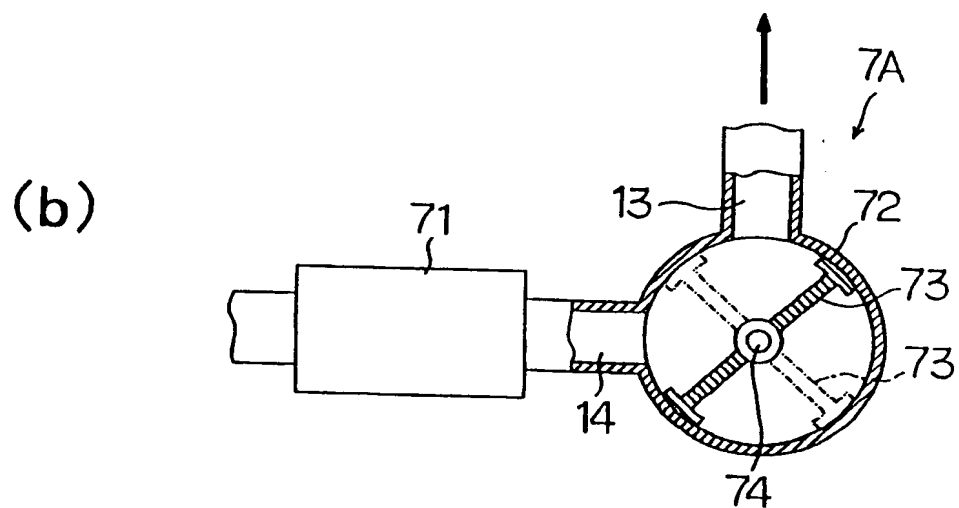
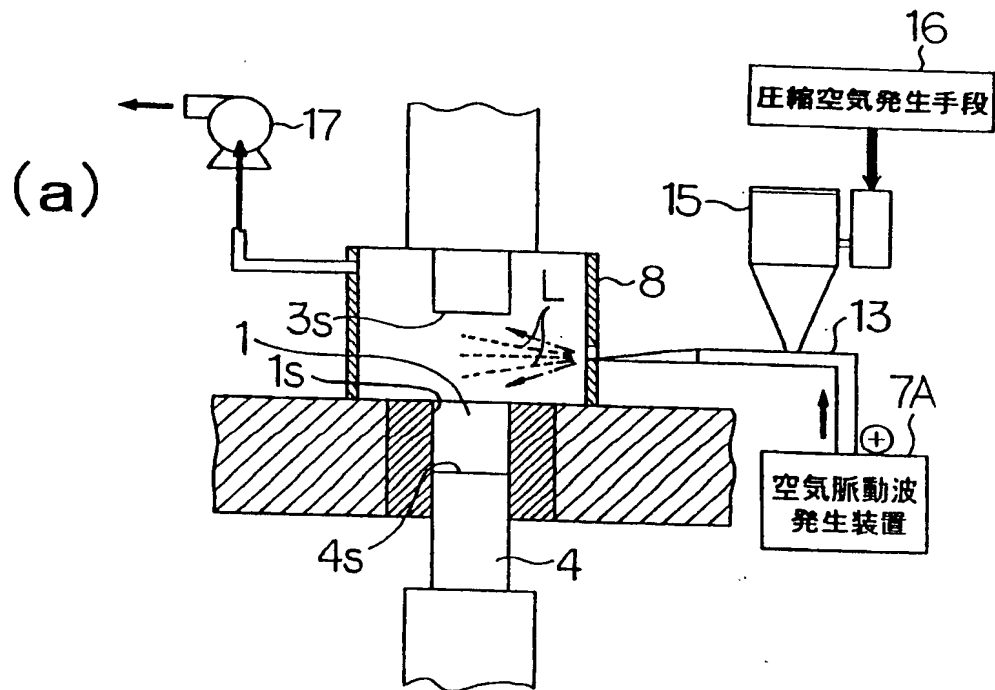
(a)



(b)

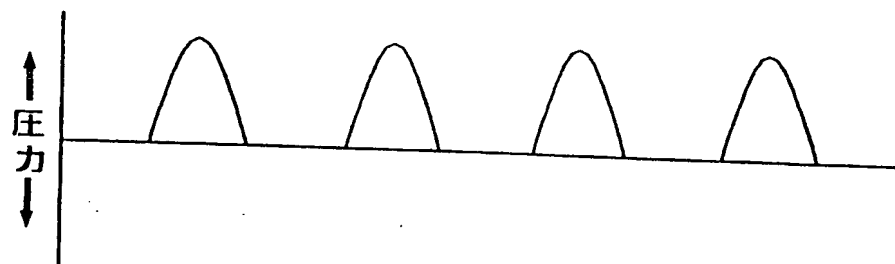


第5図

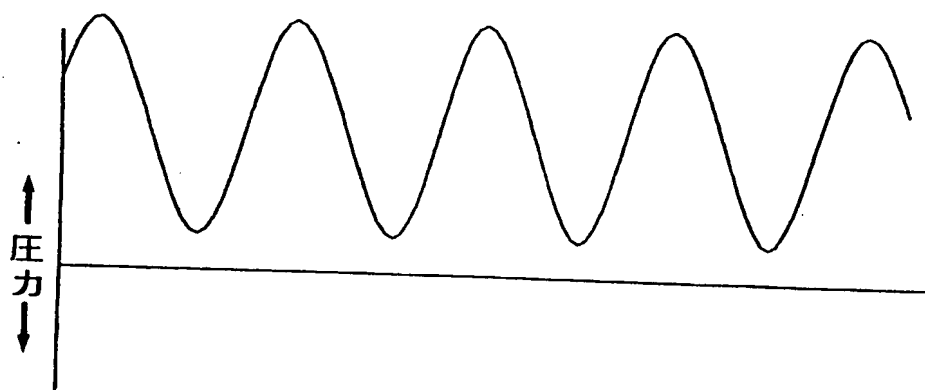


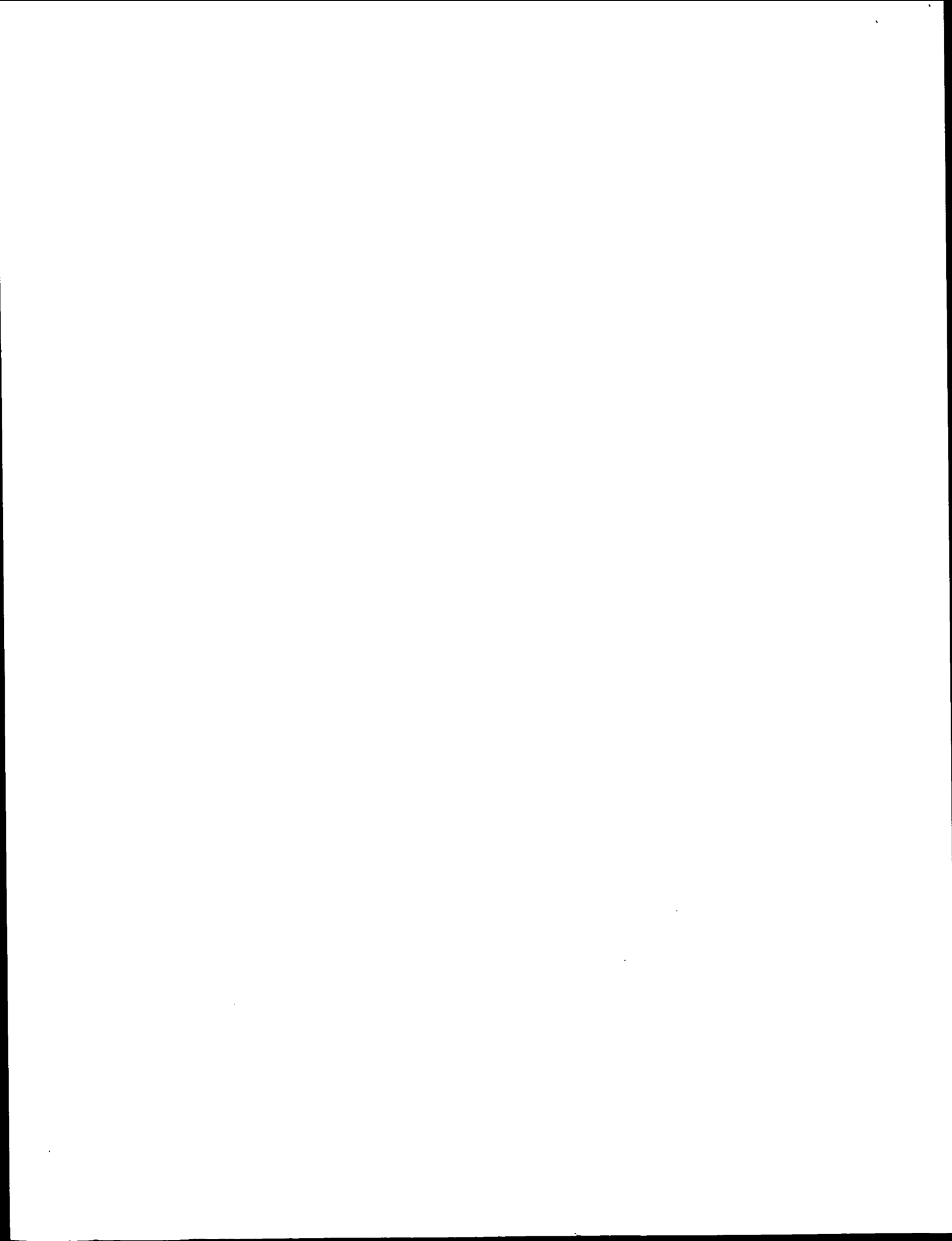
第6図

(a)



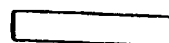
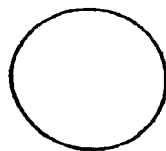
(b)



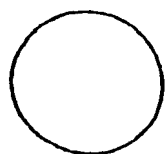


第 7 図

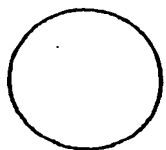
(a)



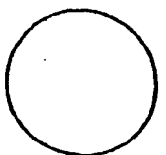
(b)



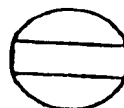
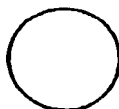
(c)



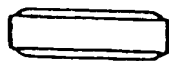
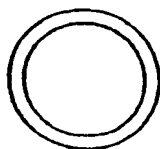
(d)



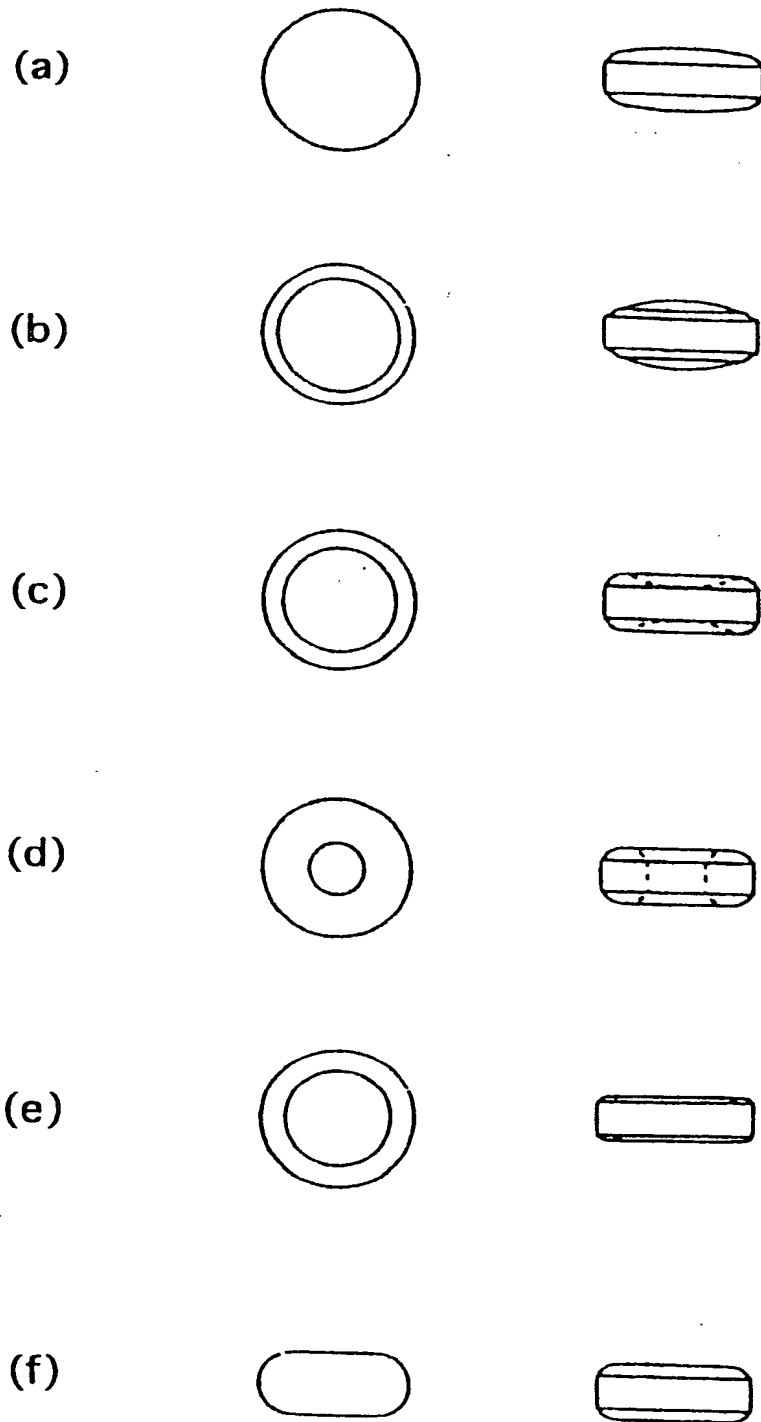
(e)



(f)

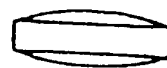


第 8 図

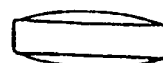


第 9 図

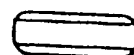
(a)



(b)



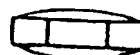
(c)



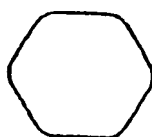
(d)

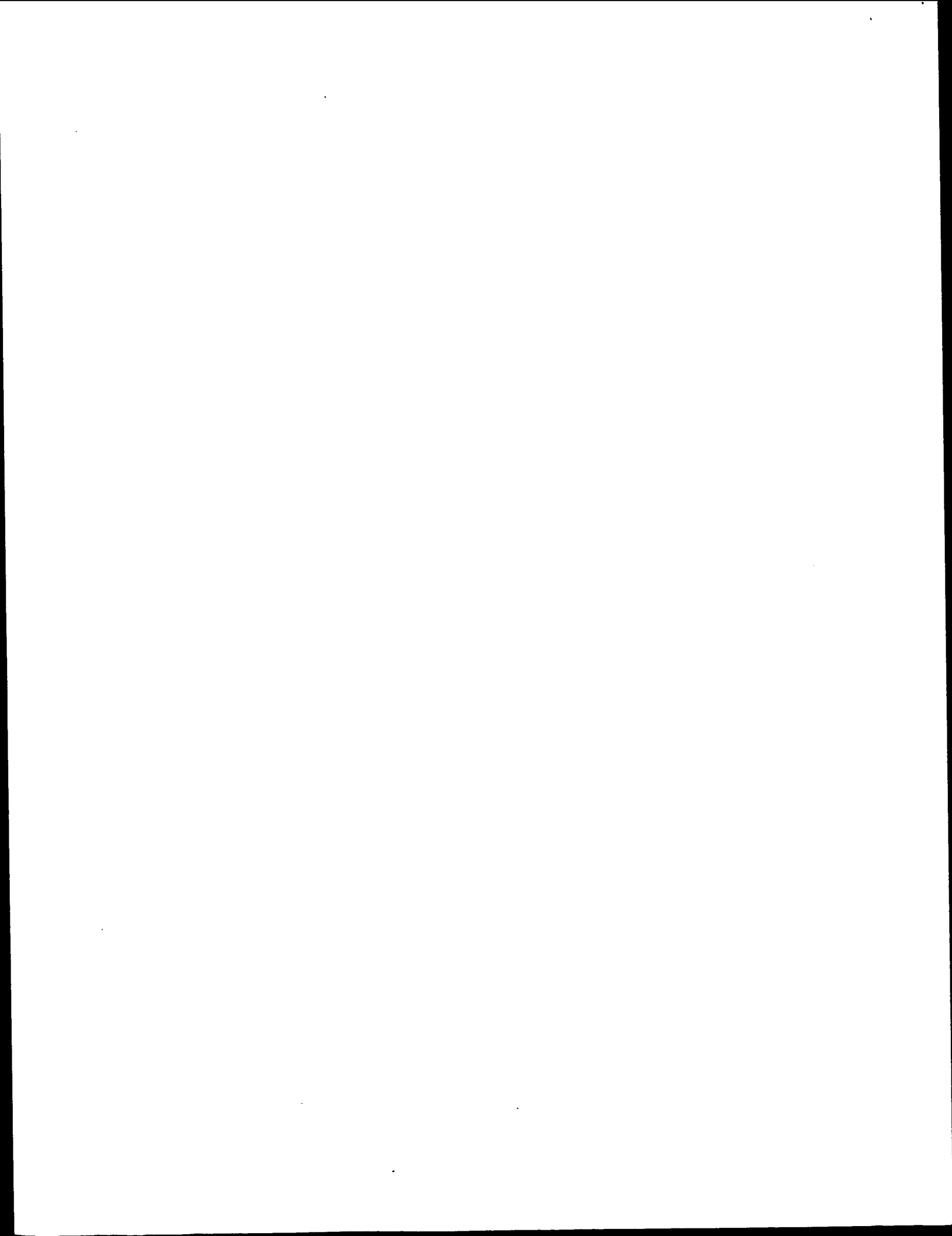


(e)



(f)



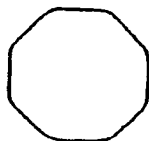


第10図

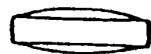
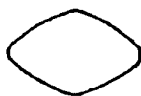
(a)



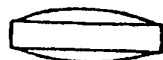
(b)



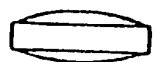
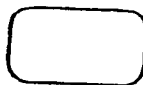
(c)



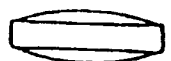
(d)

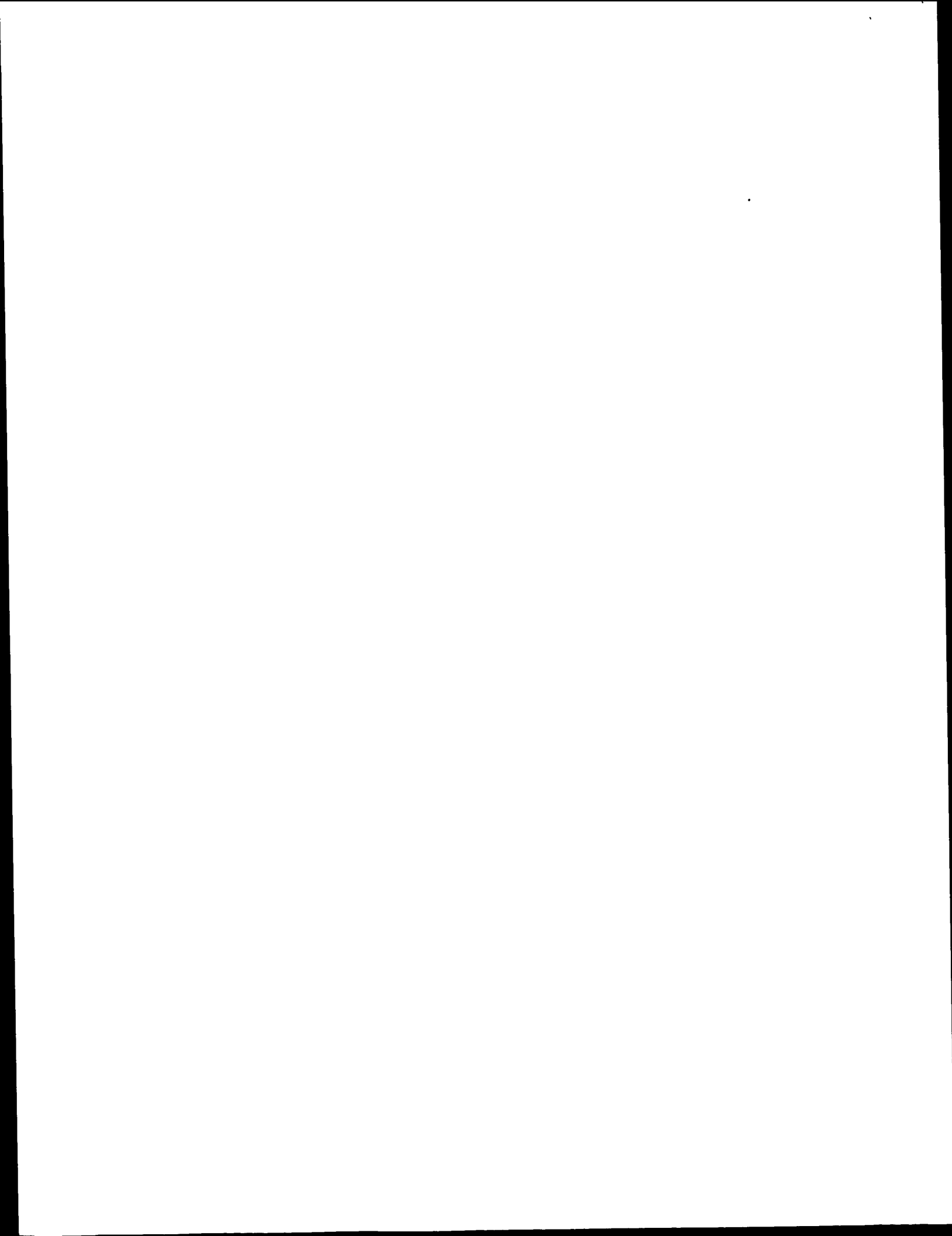


(e)



(f)

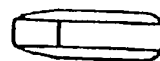




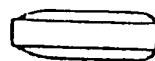
1 1 / 2 2

第 1 1 図

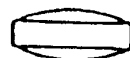
(a)



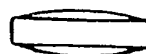
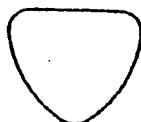
(b)



(c)



(d)

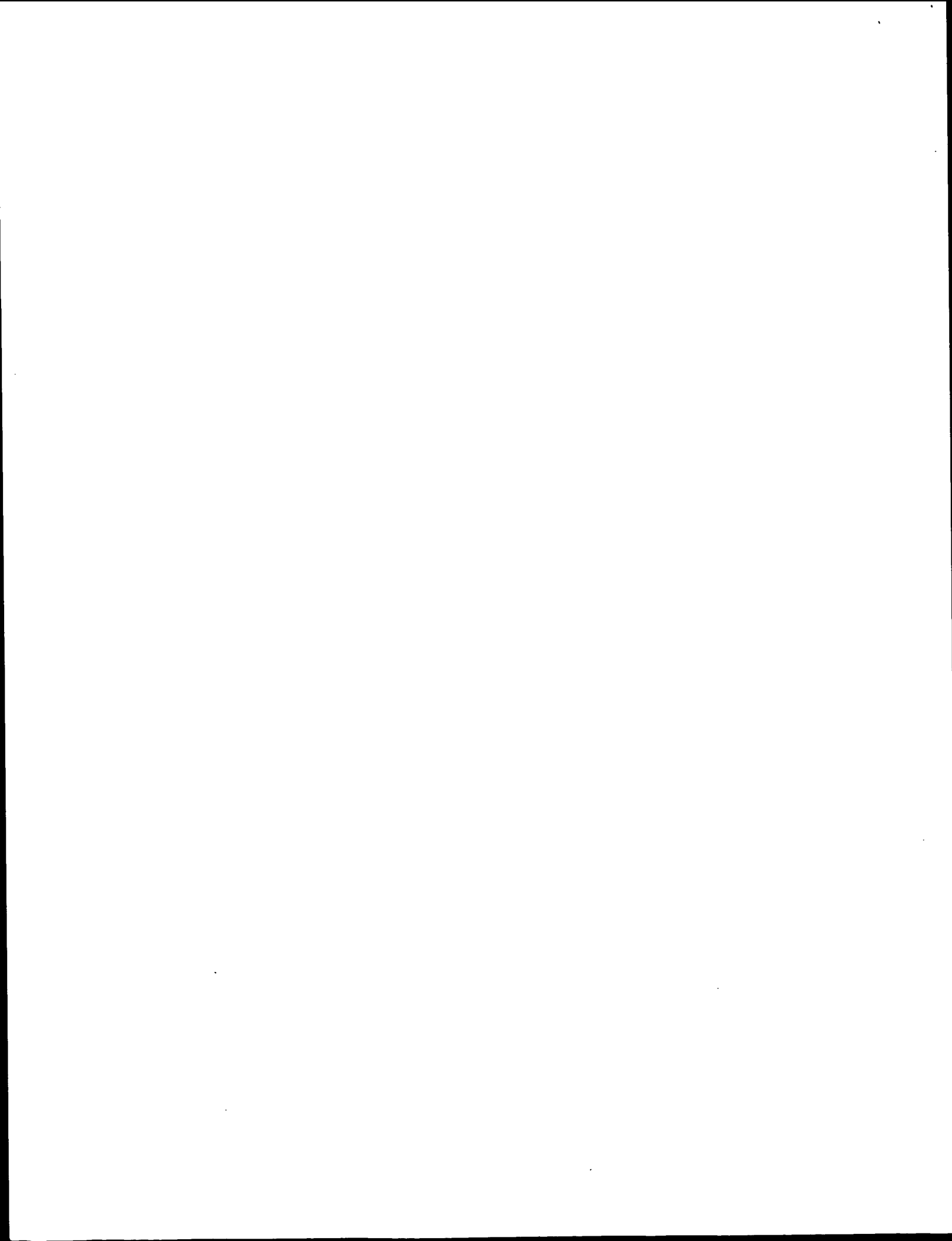


(e)



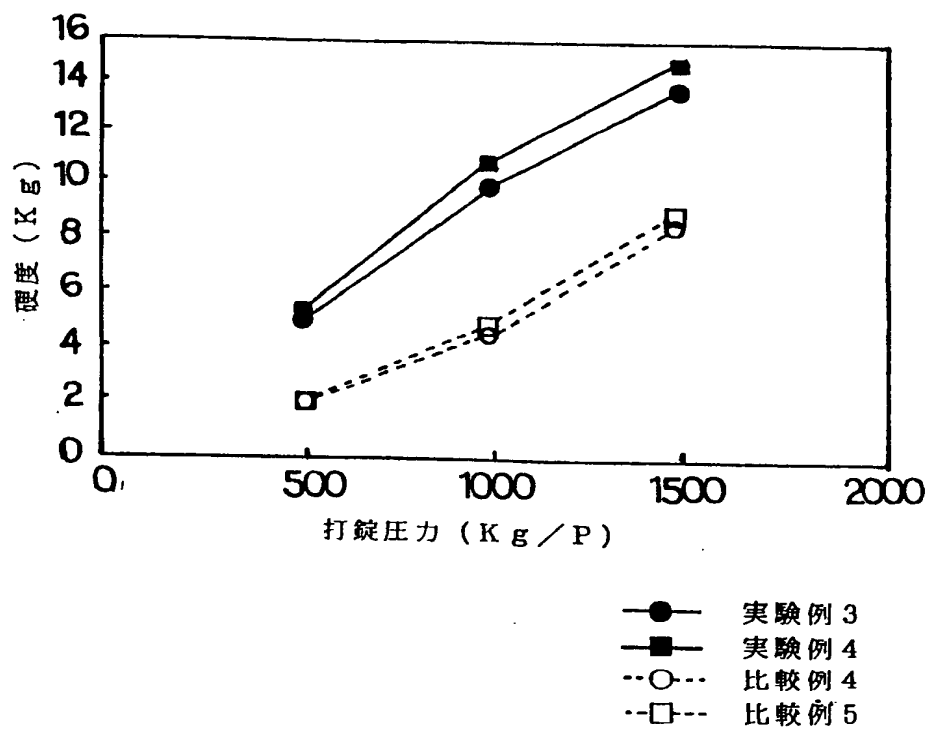
(f)





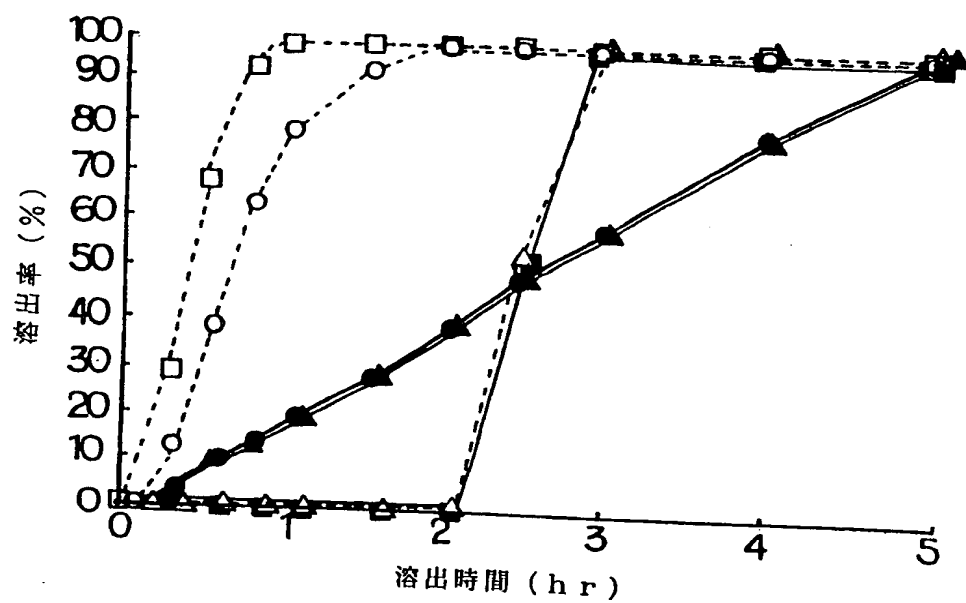
12/22

第12図



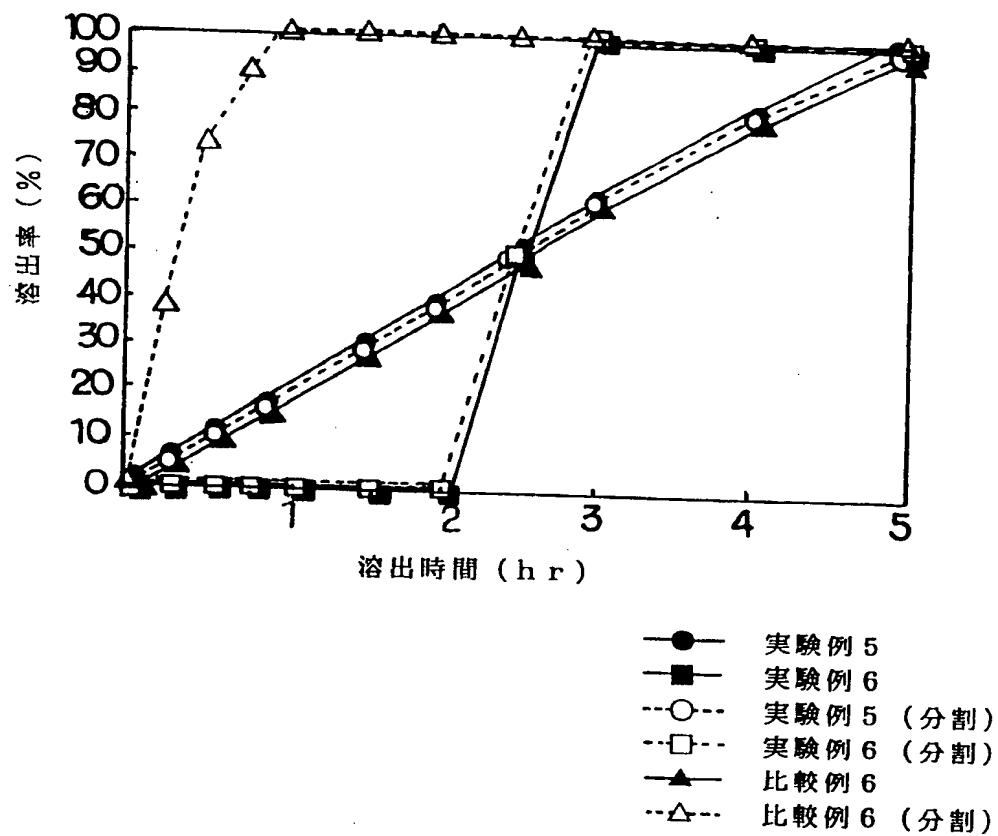
13/22

第13図

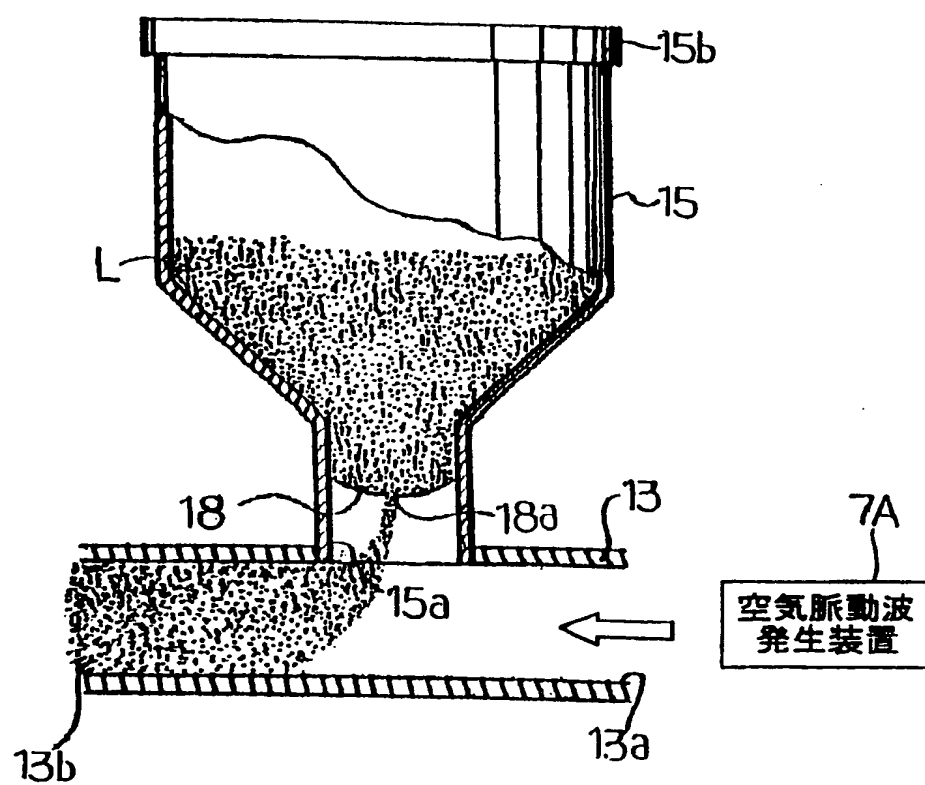


14/22

第14図

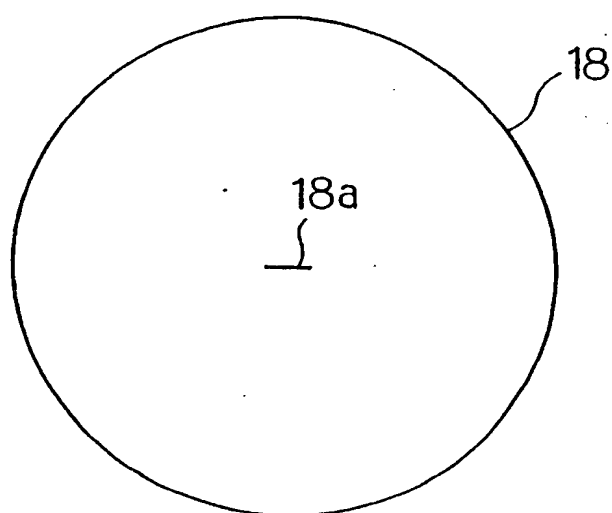


第 15 図

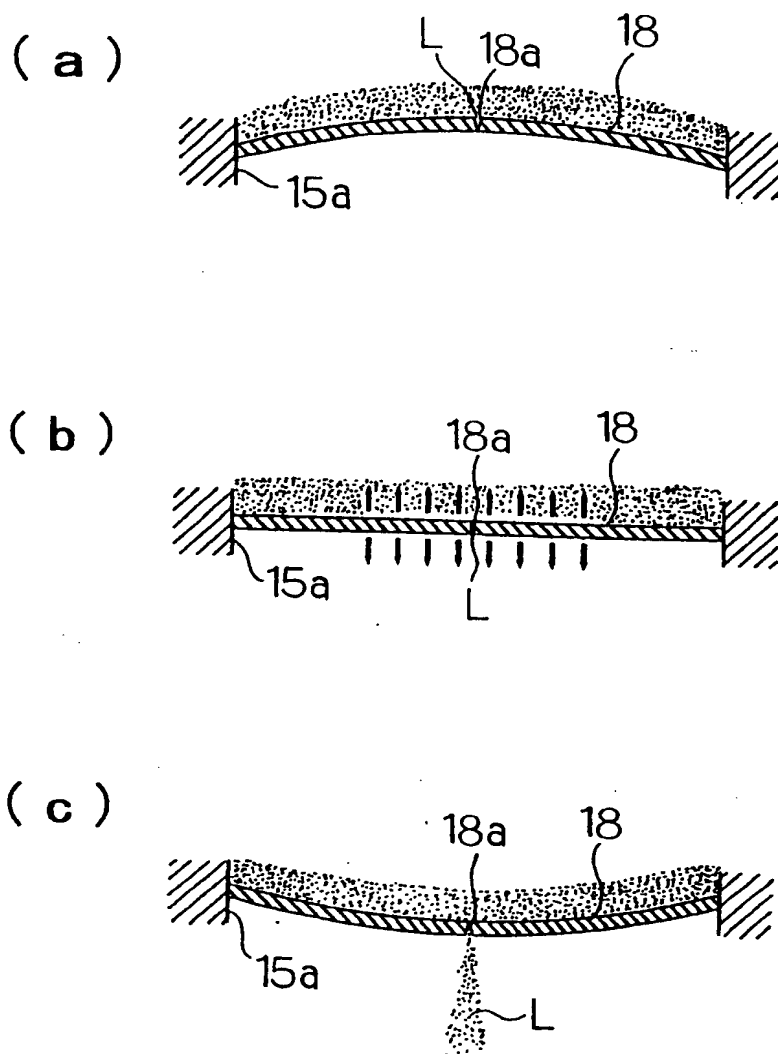


16/22

第16図

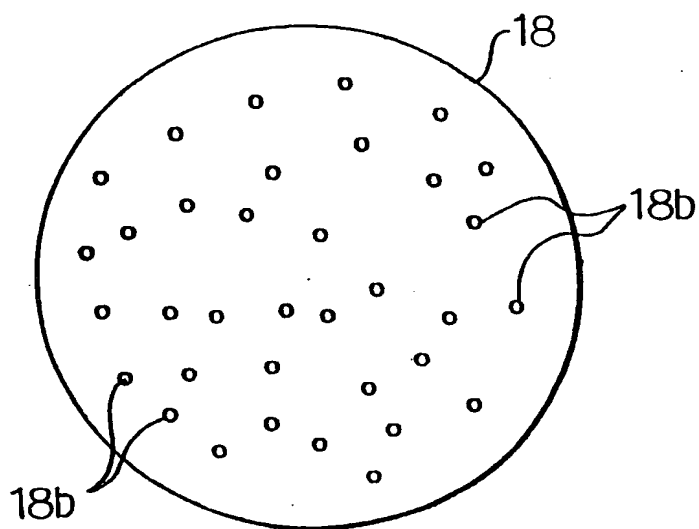


第 17 図

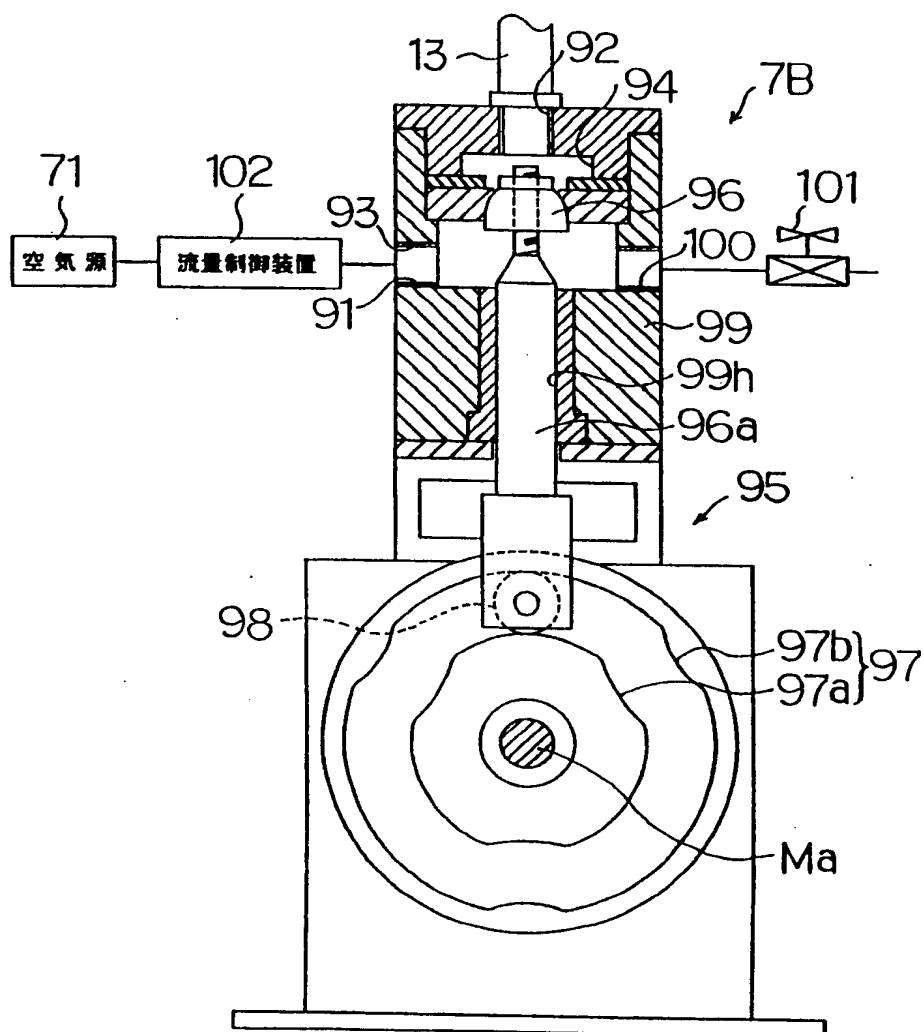


18/22

第18図

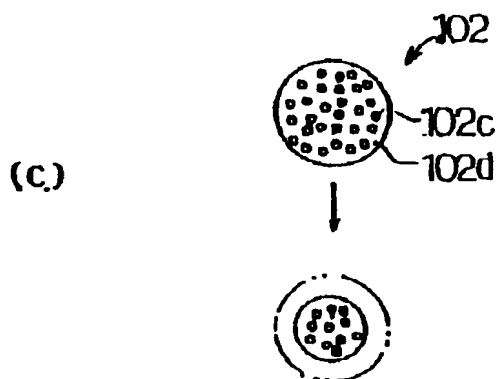
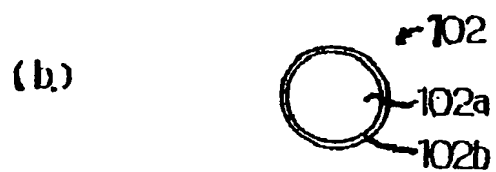
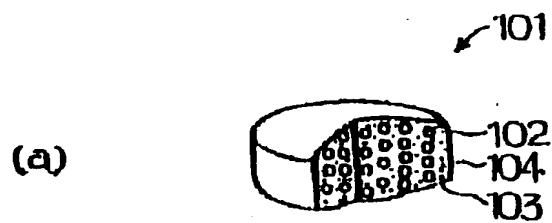


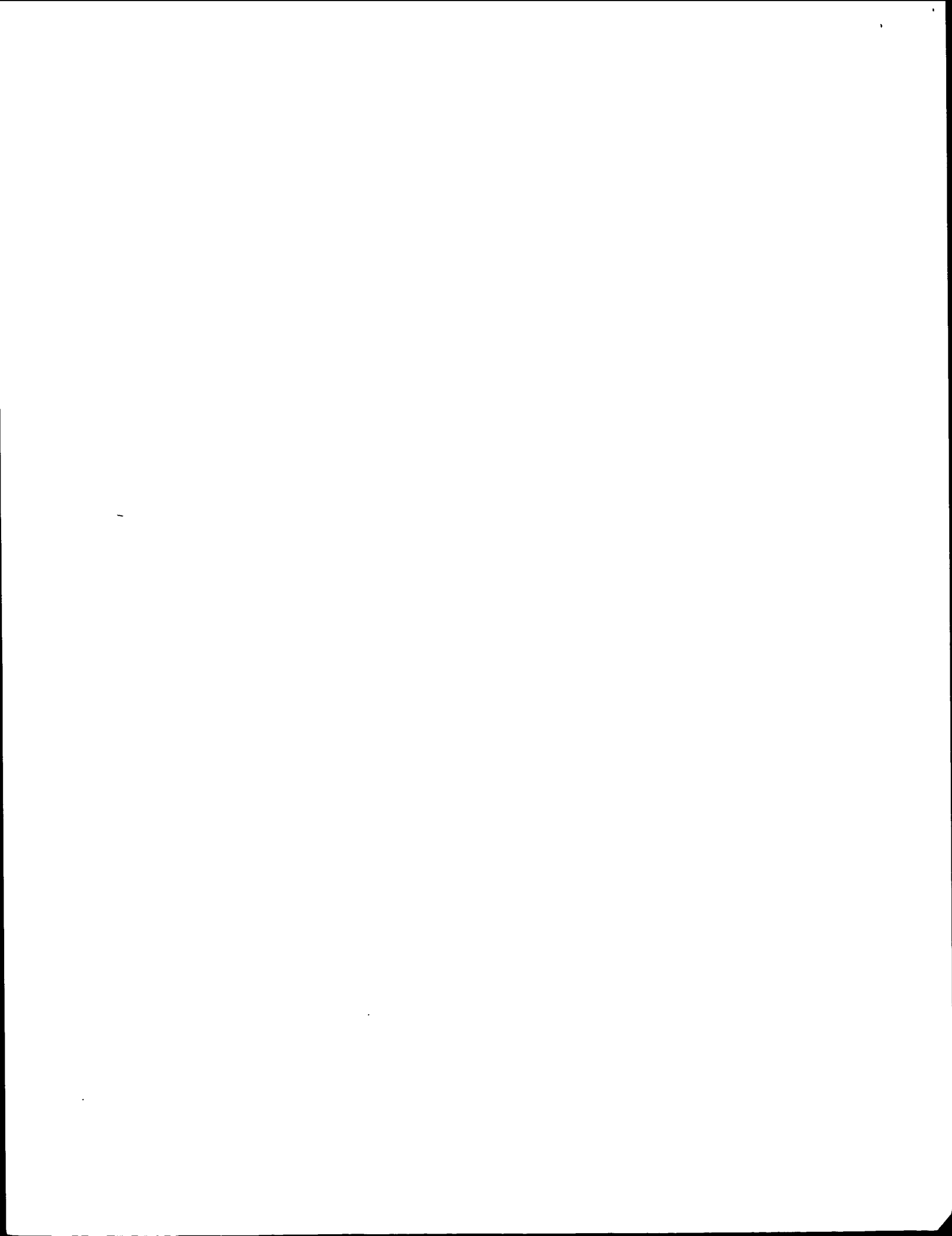
第19図



20/22

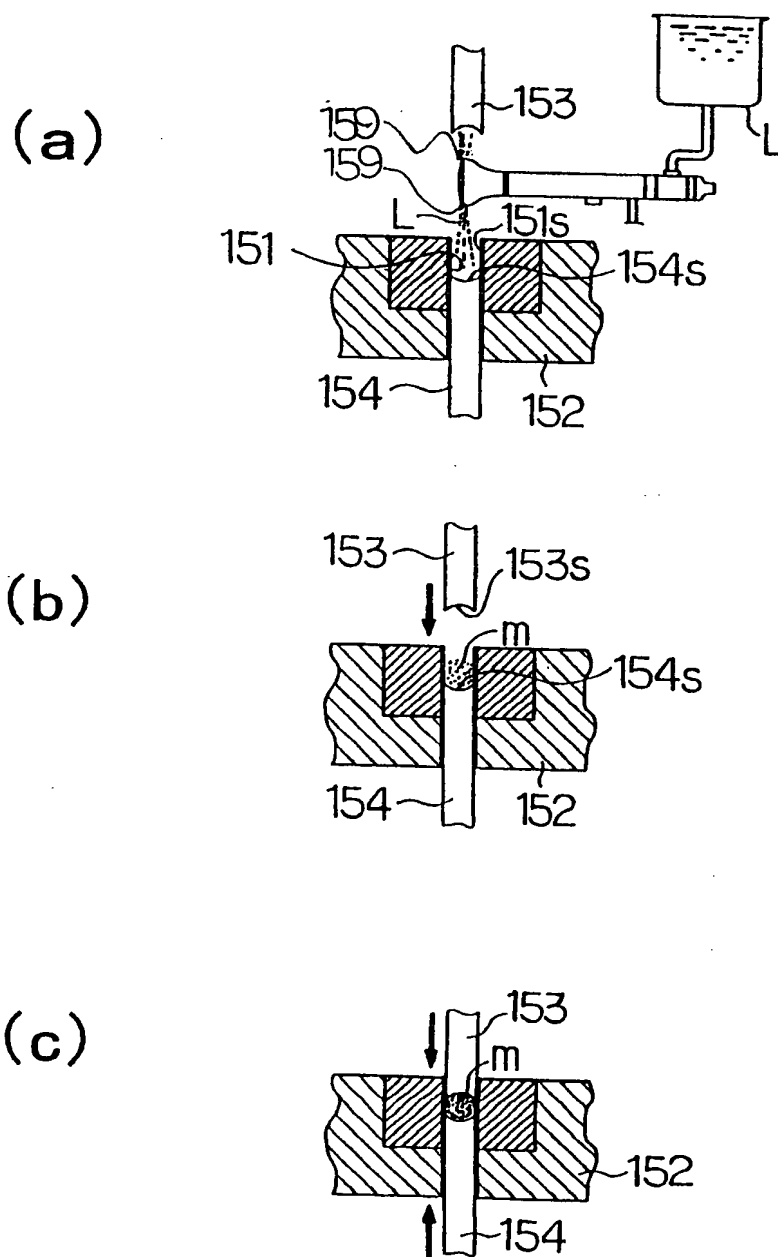
第20図

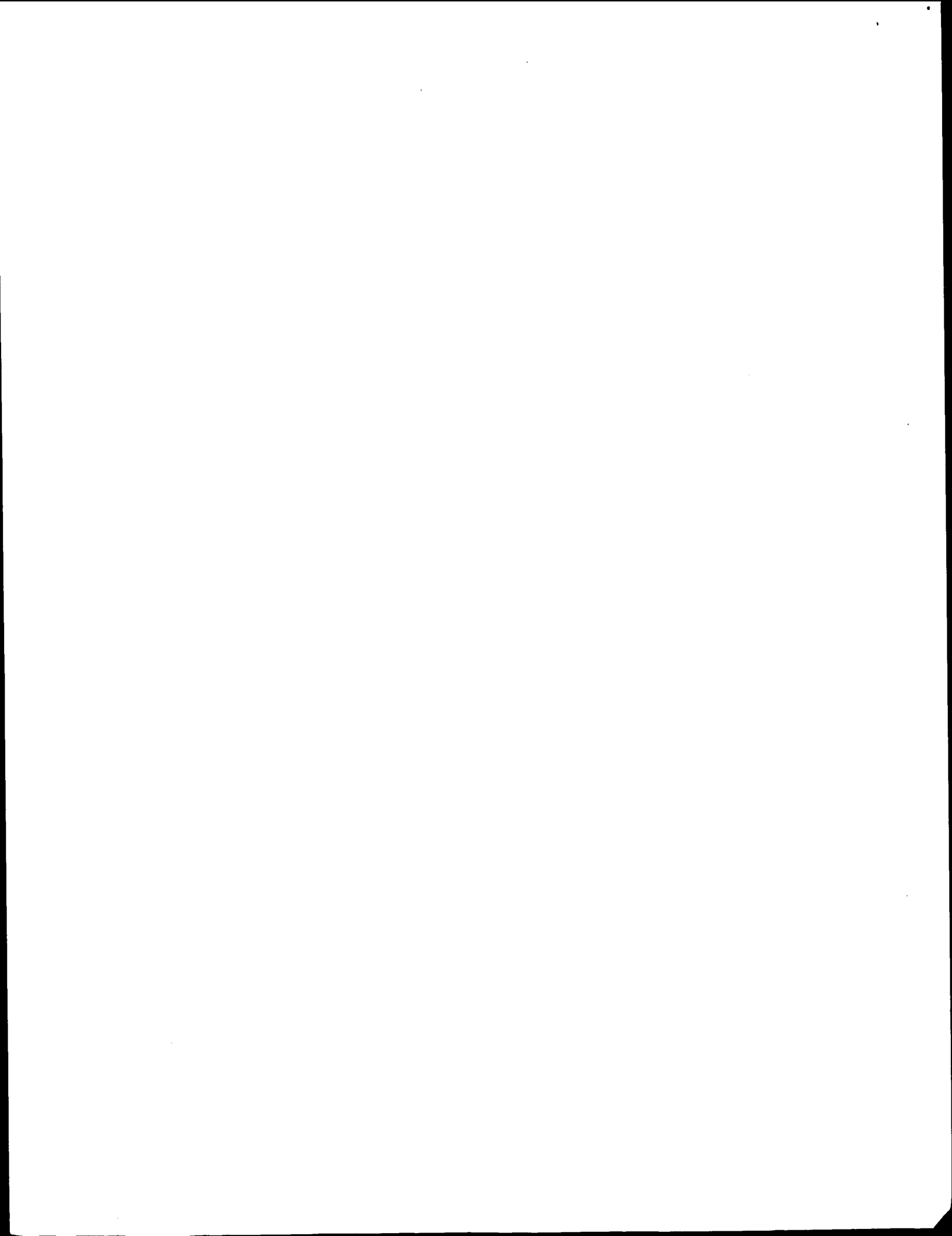




2 1 / 2 2

第 2.1 図

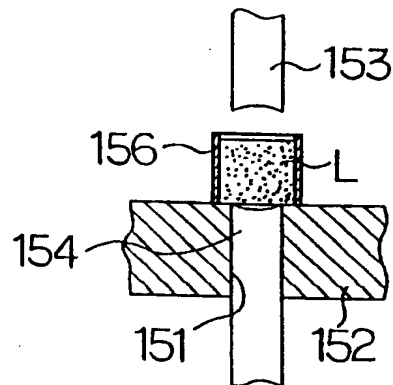




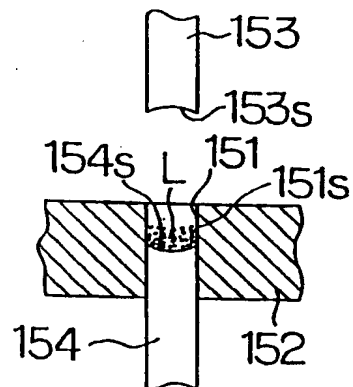
22/22

第 2 2 図

(a)



(b)



(c)

